

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911. — N° 43

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

LA VACCINATION ANTITYPHIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL OLLÉ

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

né le 9 août 1885, à Saint-Gaudens (Haute-Garonne)



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

41, Rue du Tunnel, VALENCE

1910

LA VACCINATION
ANTITYPHIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911. — N° 43

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

LA VACCINATION ANTITYPHIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL OLLÉ

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

né le 9 août 1885, à Saint-Gaudens (Haute-Garonne)



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

41, Rue du Tunnel, VALENCE

1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants.		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et toxicologie		POLLOSSON (A).
Matière médicale et Botanique.		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée		COURMONT (P.)
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène.		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	DOYON.
Maladie des oreilles, nez et larynx	LANNOIS.
Pathologie externe.	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET,

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL	agréés
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD.	—
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC	J. LÉPINE	LATARJET	MOURIQUAND.
REGAUD	LESIEUR	LERICHE	ARLOING (F.).
COMMANDEUR	Etienne MARTIN	BRETIN	GUILLEMARD
GAYET	LAROYENNE	THÉVENOT	
NEVEU-LEMAIRE	VORON	TAVERNIER.	
PATEL	NOGIER	CADE.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. COURMONT, président; LANNOIS, assesseur; LESIEUR et ARLOING (F.), agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE LE DOCTEUR OLLÉ

A MA MÈRE — A MA GRAND-MÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON AMI LE DOCTEUR M. ROTTIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHAIX

Chef des Travaux d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Nous le remercions de son bienveillant intérêt, de ses précieux conseils et nous le prions d'accepter notre respectueuse sympathie.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR JOB

Répétiteur à l'Ecole du Service de Santé Militaire

Il s'est intéressé à notre travail et nous a fourni les résultats inédits de ses expériences personnelles. Nous lui en exprimons ici notre vive et sincère gratitude.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

ET DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon
Membre Correspondant de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Pendant deux ans il nous a accueilli dans son laboratoire avec une grande bienveillance. Il nous a inspiré le sujet de cette thèse qu'il nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider. De tout cela nous le remercions en l'assurant de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

HISTORIQUE ⁽¹⁾

La fièvre typhoïde est une maladie évitable par excellence. Mais partout où elle existe à l'état endémique le danger d'infection est permanent et se traduit de temps en temps par de graves épidémies. Ce danger est encore plus redoutable dans les pays exotiques, parce que la morbidité et la mortalité y sont plus intenses, ainsi que le montre la statistique suivante que Netter emprunte à l'armée anglaise, en 1898.

	Morbidité typhique	Mortalité
Continent	1,2 0/00	0,24 0/0
Egypte	81 —	23,4 —
Afrique du Sud . .	32,9 —	5,77 —
Inde	36 —	10 —
Province de Malacca	95,4 —	31 —
Qhettah	108 —	35 —

(1) Dans le cours de ce travail, nous ne parlerons pas de la toxine typhique. Nous renvoyons pour cela à la thèse de notre excellent camarade le Docteur P. Bernard (Travail du laboratoire d'hygiène. Novembre 1910).

Essayer de rendre réfractaires les habitants de ces pays exposés à de telles chances de contamination est une pensée généreuse.

On savait depuis longtemps que la fièvre typhoïde réapparaissait très rarement chez le même sujet ; et il était rationnel après la découverte du bacille d'Eberth d'espérer la réalisation d'une vaccination immunisatrice.

C'est de la vaccination antipesteuse dont l'efficacité a été démontrée par *Haffkine* que découleront les nouvelles méthodes.

Déjà *Ferran* avait inoculé à l'homme des cultures vivantes de bacilles virgule, et de bacilles d'Eberth, dans un but de vaccination préventive.

C'est sur les animaux de laboratoire que les bactériologistes firent leurs premières expériences.

En 1887, *Beumer et Peiper*, les premiers, confèrent l'immunité contre le virus typhique à des souris, en leur injectant des doses minimales de cultures vivantes de bacille typhique.

En 1888, *Chantemesse et Widal* cherchent à créer l'immunité contre le bacille d'Eberth, par les produits solubles de ce bacille. Ils injectent des cultures de bouillon stérilisé dans le péritoine de souris qui résistent ensuite à l'action du virus.

En 1892, *Brieger, Kitasato et Wassermann* inoculent à des souris et à des cobayes des cultures faites dans du bouillon de thymus chauffé à 60 degrés. Ces animaux résistent ensuite à des cultures virulentes.

Dans la même année, *Sanarelli* utilise du bouillon peptonisé,ensemencé avec du virus très actif. La cul-

ture reste huit à dix jours à une température de 37 degrés, ensuite elle est stérilisée à 120 degrés. Il injecte une dose totale de 16 à 48 centimètres cubes, en la répartissant dans l'espace de cinq jours. Dès le quatrième jour, l'immunité est acquise, et le sérum doué de propriétés préventives.

Bruschettini, de Bologne, en 1892 également, chauffe des cultures typhiques à 60 degrés, les injecte sous la peau des lapins qui résistent ensuite à l'inoculation de bacilles typhiques virulents et dont le sérum acquiert un fort pouvoir bactéricide et antitoxique.

En même temps que les bactériologistes précédents, en 1892, *Chantemesse et Widal*, immunisent des lapins et des cobayes avec des bouillons de culture virulents laissés pendant quinze jours à l'étuve à 37 degrés et stérilisés à 100 degrés. Ils déclarent qu'une dose de 16 à 20 centimètres cubes de ce bouillon, confère au cobaye une immunité durable. L'opération doit être faite en quatre fois à quelques jours d'intervalle.

L'animal maigrit peu après les premières inoculations, perd en vingt-quatre heures un poids notable après la seconde, continue à diminuer après la troisième et la quatrième, et se relève lentement dans la suite.

Le sérum des animaux ainsi vaccinés possède des propriétés immunisantes, et son injection confère une immunité rapide mais très courte.

Dans une autre série d'expériences, les mêmes auteurs, la même année, étudient l'action du sérum d'hommes ayant eu la fièvre typhoïde, et constatent qu'il jouit de propriétés préventives et thérapeutiques

contre l'infection typhique expérimentale. Ces propriétés durent encore vingt-deux ans après la maladie.

Toujours en 1892, *Bitter* annonce que le sang des lapins inoculés avec des doses croissantes de culture concentrée au 1/10 par évaporation dans le vide et stérilisée acquiert un pouvoir antitoxique. Ce sérum, mélangé avec une dose mortelle de toxine typhique, la rend inoffensive.

En 1893, *Neisser* inocule à des souris des cultures de plus en plus virulentes. Les animaux qui résistent sont immunisés, mais leur nombre est restreint.

En 1895, *Peiper* immunise deux moutons contre le bacille typhique, en leur faisant pendant trois mois des injections répétées du culture stérilisée.

En 1895 encore, *Klemperer et Lévy* vaccinèrent des chiens par des injections intrapéritonéales. Le sérum de ces animaux acquit des propriétés vaccinales et même curatives dans les infections typhiques expérimentales.

En 1896, *Pfeiffer et Kolle* confirment la présence dans le sang des typhiques convalescents de substances qui même en petite quantité exercent une action destructive sur le bacille typhique. Il est impossible, disent-ils, d'y découvrir des substances antitoxiques ; celles qui agissent sont bactéricides et ont une action spécifique.

Ces éminents bactériologistes ont immunisé des chèvres par des doses croissantes de culture typhique virulente ou stérilisée, et retrouvant dans le sérum de ces

animaux les mêmes propriétés que dans le sérum des convalescents, ils en ont conclu que c'est d'elles que venaient l'immunité.

Ces longues et méticuleuses études ne restèrent pas infructueuses. Grâce à elles, on pouvait espérer obtenir l'immunisation de l'homme. Il suffisait d'employer les procédés dont l'activité et l'innocuité avaient été manifestés chez l'animal. Pfeiffer et Kolle n'hésitèrent pas.

Le 12 novembre 1896, ils publièrent dans la *Deutsche medicinische Wochenschrift* les résultats de deux inoculations à l'homme.

Après l'opération, le sérum des deux sujets possédait des propriétés spécifiques, bactéricides et agglutinantes.

Pfeiffer communiqua les résultats obtenus à *Wright* qui poursuivit activement les recherches commencées.

Quelques mois après, le 30 janvier 1897, *Wright et Semple* publiaient les observations de 18 vaccinations pratiquées, avec les suites les plus favorables, sur des médecins militaires anglais.

Cette méthode prit immédiatement une grande extension, et fut appliquée avec tant d'enthousiasme que Wright put pratiquer ou faire pratiquer plus de 100.000 vaccinations sur les troupes anglaises de l'Inde, l'Egypte, Chypre et l'Afrique du Sud.

La réaction ne devait pas se faire attendre. Une violente campagne s'éleva contre cette méthode et la vaccination typhoïdique fut interdite.

Pendant 18 mois, jusqu'à la fin de l'année 1904, nulle autre inoculation ne fut faite à l'homme.

Mais la méthode avait fournie de trop bons résultats

pour tomber dans l'oubli. Le gouvernement allemand, par son appui, lui donna bientôt une consécration officielle. En effet, à la suite d'une vérification rigoureuse, après des expériences multipliées faites par une commission composée de *Koch, Gaffky, Kirschner, Dönitz et Kolle*, il permit la vaccination antityphique de 4.000 soldats appelés à faire campagne contre les Herreros.

VACCINS PRÉPARÉS AVEC LES CORPS BACILLAIRES

Nous étudierons successivement dans ce chapitre les antigènes de Wright, Pfeiffer-Kolle, Castellani et enfin celui de Friedberger et Moreschi préparé d'après la technique de Löffler.

§ 1. Vaccin de Wright

Pour la préparation de son vaccin Wright se servait d'abord de cultures sur bouillon à 37 degrés, âgées de 10 à 21 jours, que l'on stérilisait et que l'on additionnait d'acide phénique. La stérilisation était difficile à obtenir. Pour vaincre cette difficulté, Wright et Leishman utilisèrent des cultures de 24 à 48 heures.

Celles-ci doivent avoir acquis une grande virulence par le passage à travers plusieurs cobayes car la virulence et la production de toxines s'élèvent d'une façon parallèle. Par une croissance optima, on doit obtenir 1.000 à 2.000 millions de bacilles par centimètre cube.

Comme milieu nutritif Wright emploie du bouillon peptoné à 1 o/o. C'est du bouillon ordinaire à la réaction de + 10 degrés de l'échelle de Eyre. Il est suffisam-

ment neutralisé, placé dans des ballons, sans atteindre une trop grande hauteur à l'intérieur du récipient.

Les cultures, âgées de 48 heures, sont mélangées (on fait 4 litres de mélange environ), puis distribuées dans de petits ballons, qui sont placés dans un bain marie à 45 degrés. L'eau ne dépassera pas le niveau du goulot du récipient. Pendant le transport, on évitera toute agitation pour empêcher la projection et la réunion en amas de l'émulsion bactérienne, qui se formerait à la partie supérieure du vase ; car les bacilles se fixent en séchant sur la paroi et peuvent ainsi échapper à une mort certaine.

Dès que la température a atteint 60 degrés dans les vieilles expériences, 53 degrés dans les nouvelles, on éteint la flamme qui chauffe l'eau du bain-marie et on laisse la matière vaccinale 10 ou 15 minutes dans l'eau chaude.

La température est mesurée à l'intérieur des ballons à l'aide du thermomètre à paraffine.

Avec cet appareil, il est impossible de faire une stérilisation in situ, car la paraffine fondrait. Pour éviter les inconvénients de ce thermomètre, Leishman place à côté des récipients contenant les cultures à stériliser, un ballon plein d'eau dans lequel plonge un thermomètre. En lisant sur la graduation de l'instrument, il obtient la température du milieu. Avec le contenu de tous ces récipients réunis en un seul, on pratique différentes épreuves :

1° Il faut vérifier la stérilité à l'aide de très nombreuxensemencements du vaccin sur agar et bouillon.

2° Il faut ensuite pratiquer l'épreuve que Wright

appelle : « standardisation », c'est la mesure de la force du vaccin comparé à un vaccin essayé sur l'homme et servant d'étalon.

Au début, Wright et Semple avaient injecté à l'homme une dose capable de tuer 100 grammes de cobaye. Actuellement, ils emploient des doses doubles. Ils vérifient chaque fois la toxicité et la richesse en bacilles du vaccin.

Recherche de la virulence. — Elle se fait par l'injection aux animaux. Disons tout d'abord que la très faible quantité de phénol que l'on ajoute au vaccin pour le conserver est sans influence sur la virulence.

A cause de la réceptivité variable des cobayes vis à vis du vaccin, on prend deux lots d'animaux de 200 à 300 grammes. Ils reçoivent en injection sous-cutanée 0,5 ; 0,75 ; 1 et 1,5 de vaccin. La mort survient entre 12 heures et trois jours.

A l'autopsie, on relève les lésions suivantes : infiltration du lieu de l'injection, inflammation de la région péritonéale, augmentation de volume et hypérémie de la rate, des plaques de Peyer, légère exsudation péri-cardique, pleurale et péritonéale, enfin des hémorragies pulmonaires.

La dose vaccinale pour l'homme est la dose mortelle pour 100 grammes de cobaye. Elle oscille entre 0,5 et 2 centimètres cubes.

Mais les différences de réceptivité des animaux montrent que ce système est loin d'être parfait. Avec

Leishman, Wright essaya alors une méthode d'appréciation physique qu'il abandonna promptement pour recourir à la numération des bacilles d'une culture de 24 heures avec le microscope. Ce procédé très ingénieux n'est pas exempt d'erreurs.

Le vaccin ayant satisfait à ces différentes épreuves, il faut le mettre en flacons. Ceux-ci seront stérilisés et recouverts d'un capuchon de caoutchouc, qui aura séjourné auparavant dans une solution de sublimé concentrée. La matière vaccinale s'écoule du ballon collecteur au moyen d'une soufflerie à main qui comprime l'air à son intérieur et force le liquide à descendre dans les récipients qui lui sont destinés.

Pour éviter toute contamination du vaccin lorsqu'on veut s'en servir, on stérilise avec de l'huile chaude ou une solution antiseptique très chaude le capuchon de caoutchouc, qu'on perfore de deux trous au moyen d'une aiguille mince. L'un des orifices sert à l'entrée de l'air, l'autre à l'issue du vaccin.

Dosage. — Il faudra ensuite doser le vaccin pour s'en servir chez l'homme. Si l'on s'adresse à la première méthode mise en pratique, on injectera sous la peau une dose égale à celle qui est suffisante pour tuer 100 grammes de cobaye.

Si l'on préfère la méthode du dénombrement microbien, on fait une injection sous-cutanée d'une quantité de vaccin contenant de 750 à 1000 millions de bacilles morts. Au bout de 11 jours, on fera une deuxième inoculation avec une dose double.

Phase négative. — Chez l'homme sain, le sérum possède des propriétés bactéricides contre l'agent pathogène de la fièvre typhoïde. Par la vaccination, on cherche à accentuer ce pouvoir ; mais le but n'est pas atteint durant les premiers jours. Wright a remarqué que les sujets dans la proportion de 1 à 5 présentaient de la diminution du pouvoir bactéricide normal de leur sérum. Ce phénomène a reçu de lui le nom de phase négative. Il se produit chez les hommes qui réagissent fortement à l'injection vaccinale. La phase négative dure de une à trois semaines et elle réapparaît quoique moins intense après la deuxième injection.

Comment peut-on l'expliquer ?

D'après la loi d'Ehrlich, les anticorps qui existent dans le sang se combinent avec les antigènes que nous introduisons et le liquide circulatoire se trouve appauvri en substances protectrices.

Wright estime que l'intensité de cette phase est en raison directe de la quantité de vaccin injectée. Les doses moyennes la prolongeraient durant trois semaines, avec les doses faibles, il n'y a pas de phase négative, et on obtient une production rapide des anticorps immunisants.

Quelle conclusion devons-nous tirer de ce phénomène ? C'est que l'individu, que l'on croit immunisé contre l'infection typhique, présente pendant trois semaines une réceptibilité spéciale et qu'il est plus apte à contracter la maladie qui le terrassera, s'il habite un milieu épidémique.

Il faut donc avant de procéder à la deuxième inoculation, attendre la fin de cette phase de prédisposition

et se garder de vacciner dans une région où la fièvre typhoïde existe à l'état épidémique ou même endémique. L'individu vacciné ne doit se considérer immunisé qu'après 21 jours, car avant il est prédisposé à l'infection.

La phase négative n'est pas admise par tous les auteurs. Friedberger et Pfeiffer l'ont contestée à la suite d'expériences faites sur les animaux. Mais, comme le fait remarquer le Professeur Vincent, les animaux sont très peu réceptifs pour l'infection éberthienne et ont une immunité locale (intestinale) très accusée, à l'encontre de l'homme, dont la réceptivité locale ou générale est considérable pour le bacille typhique.

Donc on ne peut rien conclure des expériences de ces auteurs, d'autant plus que les oscillations et la chute de la valeur bactéricide des sérums est un phénomène très ordinaire, ainsi que l'ont démontré les travaux de Brieger, Ehrlich, Salomonssen, Madsen, von Dungern.

Wright cite des faits probants à l'appui de son affirmation. 303 hommes du 3^e hussards furent vaccinés par lui en 1899. Dans les quelques jours qui suivirent l'inoculation, il y eut 5 hommes malades et 2 succombèrent, alors qu'aucun des soldats non vaccinés ne contractait la maladie. La fièvre typhoïde existait cependant à l'état endémique, puisque quelque temps après, les non vaccinés furent atteints à leur tour. Si les hussards vaccinés furent les premiers frappés, c'est que l'inoculation avait causé chez eux une phase de prédisposition.

Wright dans d'autres régiments, Cullinan dans un asile d'aliénés, Castellani chez une femme ont observé

des accidents analogues, et des atteintes très graves, mêmes mortelles chez de nouveaux vaccinés.

Technique de la vaccination. — Avant de pratiquer la vaccination, il faut stériliser la seringue, Wright conseille d'y aspirer de l'huile chaude à la température de 140 degrés.

Où faut-il faire l'injection? Wright évite soigneusement les endroits où la peau est adhérente aux plans profonds car l'injection cause de l'inflammation, de la tension et de violentes douleurs. Il choisit le dos au voisinage de l'épaule, ou les lombes.

Symptômes. — Leur gravité est, d'après le même auteur, en relation directe avec la dose injectée, jusqu'à une certaine limite; car au-delà l'augmentation de la dose est sans influence sur l'intensité des phénomènes. Les symptômes sont locaux et généraux. Wright a cru remarquer une relation inverse entre eux; plus la réaction locale est grave, plus les phénomènes généraux sont faibles, et inversement.

1° Symptômes locaux. — Un quart d'heure au plus tôt, trois heures au plus tard, après l'injection apparaît une vive rougeur de la peau, de l'inflammation et de l'exsudation séreuse, suivie de lymphangite et de tuméfaction des organes lymphoïdes. Quelquefois la réaction est très vive et prend un caractère érysipélateux. Les excès d'alcool, avant et après la vaccination, augmentent les douleurs. Pour lutter contre ces symptô-

mes, Wright prescrit à l'intérieur 1 à 3 grammes de chlorure de calcium, à l'extérieur l'application d'une pommade avec :

Acide phénique	1
Ergotine liquide	4
Oxyde de zinc	3
Lanoline	20

Pendant des semaines, il reste après la vaccination un petit noyau de la grosseur d'un pois au niveau de la peau. Fait curieux, si un vacciné est atteint de fièvre typhoïde, il ressent des douleurs, même après des mois, au point d'inoculation.

Symptômes généraux. — La réaction fébrile apparaît très rapidement ; elle est souvent précédée d'un frisson qui est en général léger. Il y a de la céphalée, de la courbature, de la fatigue. L'anorexie et les nausées sont fréquentes ; deux sujets sur 10 ont eu des vomissements qui les ont soulagés.

La température s'élève à 38 degrés, 38 degrés 4 dans 97 o/o des cas ; à 39 degrés, très rarement. La fièvre dure entre 12 et 24 heures. Le pouls est à 100, 110. La rate est normale. Chez les sujets nerveux, ainsi que le rapporte Flemming, on peut rencontrer de la dyspnée, des battements de cœur, et même des syncopes. Parfois le deuxième jour après l'injection survient une nouvelle ascension, plus faible que la première dans 1/5 des cas, on a de l'herpès à la face, au cou, à la langue. Certains observateurs ont signalé aussi l'urticaire, la diarrhée, l'arthralgie. L'albuminurie peut s'observer ;

deux malades l'ont gardée 36 heures. Le professeur Chantemesse a signalé au professeur Vincent un cas d'albuminurie plus prolongée chez un homme atteint de blennorrhagie. Leishman a aussi observé fréquemment d'abondantes sueurs sur la poitrine la deuxième nuit après l'injection.

Ceux qui ont été frappés de fièvre typhoïde offrent des réactions moins vives. A Karibile, Eggert et Kuhn ont pratiqué 545 inoculations. Parmi les sujets, 22 avaient eu la fièvre typhoïde, quelques-uns étaient en convalescence, leur œdème a été minime et leur température s'est élevée seulement de 0 degré 7. Faible a été la réaction de ceux dont la maladie remontait à plusieurs semaines, et nulle celle de 13 sujets qui avaient eu la fièvre typhoïde 6 ans auparavant.

Wright a remarqué que certains intellectuels (candidats aux examens de l'école de médecine de Nettly) et les fatigués présentaient une violence plus grande des symptômes généraux.

Wright, Bassenge et Rimpau, Kolle et Lentz ont attiré l'attention sur la gravité toute particulière des phénomènes pathologiques chez les paludéens.

La durée totale de la réaction a été après les inoculations de Wright :

Dans 20	o/o	des cas	6 heures
— 30,4	o/o	— 12	—
— 27,4	o/o	— 24	—
— 5,5	o/o	— 36	—
— 1	o/o	— 60	—

Modifications spécifiques du sang. — Le sang des vaccinés possède des propriétés analogues à celles que l'on trouve dans le sérum des sujets ayant eu la fièvre typhoïde. Elles consistent dans l'exagération de la puissance bactéricide, opsonisante et stimulante.

Leishman, Smallman, Harisson et Tulloch ont étudié in vitro ces propriétés sur 106 sujets. Ils mélangent des cultures avec du sérum et déterminent la quantité de microbes détruits ou altérés par l'ensemencement sur agar, ils examinent le nombre des bacilles granuleux au microscope ; ils apprécient enfin l'index opsonique et le pouvoir stimulant.

Les agglutinines apparaissent vers le neuvième jour qui suit l'injection ; leur taux baisse après la deuxième injection, mais il se relève dans la suite et atteint son maximum vers le vingt-deux ou le vingt-troisième jour.

Pour apprécier le pouvoir bactéricide, ces auteurs mélangent ces dilutions de sérum en proportions variables avec une quantité égale d'une dilution de culture ou de bouillon à 1/1000. Le taux bactéricide est pour eux, le titre de la dilution suffisante pour détruire tous les bacilles.

Les premières modifications apparaissent vers le neuvième jour et sont d'abord faibles. Le pouvoir bactéricide ne dépasse jamais au début 1/50. Après la deuxième injection, il s'élève à 1/90 et 1/110. Le maximum survient deux ou trois jours après la deuxième injection.

Le pouvoir bactériolytique d'après Leishman se mesure en examinant au microscope un mélange in vitro de sérum et de bacilles typhiques.

On constate dans ce mélange des déformations de l'Eberth, analogues à celles que décrit Pfeiffer pour le choléra dans le péritoine du cobaye.

Les opsonines sont peu modifiées. Quant aux stimulines, elles ont augmenté notablement.

Ce que l'on peut le plus facilement apprécier, c'est le pouvoir agglutinant du sang qui, inférieur à un pour vingt, devient égal à un pour cinquante au bout de sept jours, puis s'élève à un pour cent, un pour deux cents et un pour mille.

Voici un tableau de Leishman emprunté à l'article de M. Netter sur la vaccination antityphique :

	Doses fortes 6 cc.	Doses moyennes 3 cc.	Doses faibles 1 cc.
1° traces d'agglutination	8 ^e jour	8 ^e jour	8 ^e jour
pouvoir bactéricide . . .	8 ^e —	7 ^e —	9 ^e —
bactériolysines . . .	7 ^e —	7 ^e —	5 ^e —
stimulines . . .	10 ^e —	10 ^e —	10 ^e —
Maximum atteint pour :			
Agglutination . . .	25 ^e jour	24 ^e jour	23 ^e jour
Pouvoir bactéricide . . .	15 ^e —	14 ^e —	15 ^e —
bactériolysines . . .	18 ^e —	17 ^e —	22 ^e —
stimulines . . .	17 ^e —	14 ^e —	17 ^e —

Les diverses propriétés, on le voit, s'élèvent d'une façon parallèle et de la constatation d'un taux d'agglutination élevé, on peut déduire l'existence d'un pouvoir bactéricide également élevé.

Les anticorps existent dans le sang longtemps après l'inoculation. On les retrouverait d'une façon nette au bout de six mois. Shiga les a constatés après 345 jours et Foulerton après deux ans chez 4 de ses 9 vaccinés.

Harisson a trouvé un pouvoir bactéricide et agglutinant quatre ans après les inoculations. La deuxième injection renforce considérablement ces propriétés du sérum. Elle doit se faire 11 jours après la première. C'est l'intervalle le plus favorable d'après la commission anglaise.

Statistiques. — Il est très difficile d'avoir une statistique exacte. Wright lui-même l'a avoué. Il estime cependant que malgré les erreurs inévitables commises, les résultats favorables de la vaccination sont indéniables.

D'après le médecin anglais, les causes d'erreur sont dues :

1° A la variation continuelle des effectifs de l'armée coloniale anglaise.

2° A la difficulté que l'on a de savoir comment vaccinés et non vaccinés se sont comportés vis à vis des mêmes conditions d'infection.

3° Aux inexactitudes dues à la confusion que faisaient les soldats de la vaccination antityphique et anti-variolique, et aux fausses déclarations faites par eux pour échapper à une inoculation.

4° A l'impossibilité sur les troupes de front de pouvoir vérifier bactériologiquement, le diagnostic clinique ; ce qui conduit à de faux diagnostics et par conséquent à des erreurs.

Sur un total de 2855 vaccinés dans l'Inde comparé à 8640 non vaccinés, Wright et Leishman ont trouvé les résultats suivants :

	Morbidité o/o	Mortalité clinique o/o
Vaccinés.	0,95	0,2
Non vaccinés	2,5	0,34

En 1899, les femmes et les officiers du 15^e hussards sur 360 inoculés et 179 non inoculés donnent :

	Morbidité o/o	Mortalité o/o
Non vaccinés	0,55	6,14
Vaccinés	0,27	3,35

La même année, à la garnison Ladysmith, il y eut :

	Morbidité o/o	Mortalité o/o
Vaccinés 1.705 36 cas =	2,05	8 décès = 0,47
Non vaccinés 10.529 1.489 » =	14,14	329 décès = 3,12

Dans les statistiques publiées par Wright, nous trouvons encore pour l'armée anglaise stationnée dans l'Inde :

En 1900	Morbidité o/o	Mortalité clinique o/o
Vaccinés . . . 5.909 32 cas =	0,87	8 décès = 0,13
Non vaccinés 54.354 731 » =	1,69	224 — = 0,48

En 1901	Morbidité o/o	Mortalité clinique o/o
Vaccinés . . . 4.833 32 cas =	0,66	3 décès = 0,06
Non vaccinés 55.935 774 » =	1,33	109 — = 0,36

D'après ces résultats, nous voyons que la mortalité et la morbidité de la fièvre typhoïde ont été diminuées dans des proportions notables par la vaccination. La mortalité a été, en général, deux fois moindre.

Les statistiques totalisées de West, Sleman, Ward et Townsend montrent que 3742 vaccinés ont eu 98 cas soit 2,62 o/o et 12.266 non vaccinés ont eu 339 cas soit 2,76 o/o. La morbidité paraît dans ces cas avoir été peu influencée, la mortalité l'a été davantage.

Proportion des décès pour cent d'après :

	West	Sleman	Ward	Townsend
Vaccinés . . .	0	1,3	0	9,99
Non vaccinés .	1,3	2,2	1,2	18,57

Wright estime que le peu de différence entre la morbidité des inoculés et non inoculés tient à ce fait que beaucoup d'hommes n'ont reçu qu'une seule injection et dans ce cas la protection est insuffisante.

Mais voici quelques résultats qui semblent aller à l'encontre de la méthode anglaise. Ce sont les résultats, il faut le dire, incomplets, publiés par Washburn, Elliot, Melville et Crombie.

Statistique d'Elliot et Washburn (Yeomanry hôpital 1900 - 1901)

Vaccinés . . .	47 cas	4 morts	1 décès sur	11,9
Non vaccinés .	301 —	26 —	1 — —	11,8

Melville rapporte les résultats suivants obtenus à l'hôpital de Ladysmith :

Vaccinés . . .	30 cas	2 morts	1 décès sur	15
Non vaccinés .	265 —	5 —	1 — —	53

Crombie a expérimenté sur 459 officiers rapatriés de

l'Afrique du Sud et voici les résultats qu'il rapporte dans le The Lancet du 3 mai et du 16 août 1902.

Vaccinés.	. . .	214 hommes	. . .	66 cas = 31 o/o
Anciens typhiques.	51	—	. . .	6 » = 12 o/o
Non vaccinés	. . .	193	—	52 27 o/o

Ces statistiques sont défavorables et seraient décourageantes, si leurs résultats n'étaient pas infirmés par toutes les autres observations.

A Madstone, en 1897, sur 115 sujets dont 15 avaient déjà été frappés de typhoïde, Tew et Foulerton firent 84 inoculations. Aucun des 84 inoculés ne fut atteint dans la suite, tandis que 4 de ceux qui n'avaient pas été soumis à cette opération, contractèrent la maladie.

L'histoire de l'épidémie à l'asile d'aliénés de Richmond est intéressante. Cet asile contient 541 malades et 114 employés. Le 7 août, un cas de typhoïde survint suivi un mois après de 19 atteintes nouvelles. Cullinan vaccine 511 aliénés âgés de moins de 35 ans, et ne vaccine pas le personnel. 19 manifestations furent observées chez les employés, soit 14,9 o/o; tandis que 7 aliénés seulement étaient atteints, et encore 4 de ces 7 malades étaient sûrement infectés avant l'inoculation. En résumé, les vaccinés ont été frappés dans la proportion de 1 contre 8, et sont morts dans la proportion de 1 contre 4.

Ward donne les résultats de la vaccination antityphique bien surveillée dans une partie d'un régiment de

hussards de service dans l'Afrique du Sud, de décembre 1901 à juin 1902.

Sur 550 personnes :

233	inoculés	2	fois	avec	2,34	o/o	infection	0	mort
75	—	1	—	—	4.10	—	—	0	—
244	non inoculés				8,40	o/o		3	—

Luxmoore rapporte l'histoire du 17^e régiment de lanciers embarqué pour l'Inde le 6 septembre 1906. Sur 593 personnes que comprenait le convoi, 127 furent inoculées et réinoculés, 23 furent inoculés une fois seulement. Ce régiment débarqua à Bombay et occupa à Meerut des barraques abandonnées par les hussards qui avaient eu, un an avant, 12 typhiques. Malgré la désinfection des locaux 60 cas de fièvre typhoïde éclatèrent parmi les lanciers. Sur ces 60 malades, 58 n'avaient pas été vaccinés, les deux autres avaient refusé la deuxième vaccination.

Voici enfin une statistique publiée par Leishman en février 1909 :

Depuis le commencement de 1905, 24 unités appartenant aux diverses armes ont quitté l'Angleterre pour servir aux colonies. A chacune d'elles était attaché un médecin spécialement chargé des vaccinations antityphiques.

Dans chaque unité, une partie seulement des hommes, ceux qui le voulaient, était vaccinée ; tous, vaccinés ou non, étaient placés dans des conditions identiques. On s'était servi, pour les inoculations, de deux vaccins : celui qui est désigné sous le nom de « vieux

vaccin » avait été chauffé à 62 degrés, tandis que le « nouveau vaccin » l'avait été seulement à 53 degrés.

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre total des hommes	5,473	6,610
Cas de fièvre typhoïde survenus	21	187
Décès	2	26

Nombre de cas pour 1.000 hommes :

Sur l'ensemble des unités	3,8	28,3
Sur les unités exposées	6,6	39,5
Sur les unités exposées vaccinées avec le vieux vaccin	3,7	32,8

Observations sur les cas survenus parmi les vaccinés.

	Cas Décès		
2 ^e Royal Fusiliers	10	1	Tous ces hommes avaient été inoculés avec le vieux vaccin. aucun cas parmi ceux inoculés avec le nouveau.
17 ^e Lanciers	3	0	Nouveau vaccin pour tous mais tous avaient refusé la 2 ^e inoculation vaccinale.
14 ^e hussards	2	0	Les 2 cas furent très légers. 2 inoculations du nouveau vaccin.
2 ^e Dorstshire	1	0	Cas extrêmement léger. Une seule vaccination avec le nouveau vaccin.

3 ^e Coldstreams	1	0	Cas normal vacciné avec le nouveau vaccin.
2 ^e Leicesters	3	1	Tous inoculés avec vieux vaccin. Le décédé n'avait eu sa 2 ^e inoculation qu'un mois après la première.
13 ^e Brigade R. H. A. I.	1	0	Vacciné 2 fois au nouveau vaccin. Le diagnostic de typhoïde est douteux.

Que dire après la lecture de ces tableaux des chiffres publiés par Elliot et Washburn, Melvill et Crombie ?

Autant les résultats de ces auteurs étaient défavorables, autant ceux qui intéressent les régiments anglais sont excellents. La contradiction est absolue. D'où vient-elle ?

Les adversaires de la méthode de Wright ont-ils vu leurs résultats assombris par la phase négative ? Ont-ils opéré sur des sujets trop âgés, ayant dépassé la trentaine ? Ou plutôt, comme l'indiquent Netter et Friedberger, ne faut-il pas admettre que leurs statistiques malheureuses portent sur un nombre trop restreint pour infirmer les résultats obtenus d'autre part et avoir une importance capitale ?

Quelle que soit la réponse à ces questions, nous constatons qu'après deux inoculations la morbidité a été réduite de moitié dans l'Inde, l'Afrique du Sud, l'Egypte et Chypre.

Dans les circonstances plus heureuses, elle a été de 6 à 28 fois plus faible.

La mortalité des vaccinés était moitié moindre que celle des soldats non vaccinés.

Les résultats acquièrent encore plus de force démonstrative, si nous disons que très souvent la vaccination fut pratiquée sans soin et par un personnel inexpérimenté. Les flacons n'étaient pas agités avant l'emploi du vaccin, si bien que beaucoup ne reçurent que la partie supérieure tout à fait claire et par conséquent sans action. D'autre part, dans un très grand nombre de cas, la deuxième injection qui est nécessaire, ainsi que le prouvent les statistiques, ne put être pratiquée.

Durée de l'immunité. — De quelle durée est l'immunité après la vaccination ? Voici les résultats obtenus : Dans les troupes d'Egypte, en 1900, il y avait 234 cavaliers du 11^e hussards vaccinés un an auparavant dans l'Inde, plus 463 inoculés en 1899 en Egypte. Sur ces 697 militaires, on n'a pas relevé un seul cas de fièvre typhoïde. D'autres statistiques nous montreraient également que l'immunité persiste d'une façon incontestable.

Ward l'évalue à plus de quatre ans. Il a recueilli, en février 1906, quatre ans et trois mois après l'inoculation, le sang de sujets de son régiment et Harisson a reconnu l'existence d'un pouvoir bactéricide dans le sérum.

Ce pouvoir était de un pour quarante et un pour soixante chez les inoculés ; un pour dix seulement chez les non inoculés. Le sérum des vaccinés agglutinait à un pour trente, un pour vingt.

Pour éviter les phénomènes généraux et locaux qui rendent les injections de vaccin parfois si pénibles, Wright avait tenté la vaccination par ingestion chez l'homme. Des expériences sur les animaux avaient été faites par Löffler, Wassermann et Citron, Kutscher et Meinicke, elles étaient restées sans résultat.

M. Job a bien voulu nous communiquer les résultats inédits de tentatives, qu'il a faites en collaboration avec M. Grysez, d'immunisation de cobayes par la voie digestive. Les procédés utilisés par ces auteurs ont été :

1° L'introduction directe de cultures dans l'estomac des animaux à l'aide de la sonde œsophagienne (sonde molle de Nélaton n° 6 ou 7) ;

2° Des lavements donnés à l'aide d'une sonde analogue ;

3° Des repas composés de mie de pain et de carotte rapée, donnés aux animaux tenus à jeun depuis la veille.

Quel qu'ait été le procédé employé, que les cultures aient été utilisées vivantes ou tuées par la chaleur à 58 degrés, MM. Job et Grysez ont pu développer chez un certain nombre de cobayes, des propriétés agglutinantes, bactéricides et bactériolytiques du sérum. Plusieurs de ces animaux se sont montrés réfractaires à une dose de culture capable de tuer le cobaye témoin en 24 heures. Mais des résultats favorables ne s'obtiennent pas chez tous les animaux ; on ne les observe qu'irrégulièrement et dans une nouvelle série d'expériences pratiquées cette année même, M. Job n'a pu immuniser aucun cobaye par le rectum, malgré qu'il ait injecté aux

animaux, à 8 jours d'intervalle, des doses de 2, 3 et 4 centimètres cubes de cultures vivantes.

Il serait donc possible dans certains cas d'immuniser les animaux par la voie digestive, mais les succès sont tellement inconstants que même au point de vue expérimental ce procédé doit être considéré comme insuffisant.

§ 2. -- Vaccin de Pfeiffer et Kolle

Cette méthode de vaccination consiste à délayer soit dans du bouillon, soit mieux dans la solution salée physiologique, une culture sur agar, tuée à 60 degrés. Elle a l'avantage de permettre un dosage commode, exact, et une force toujours égale. On évite plus facilement la contamination et on vérifie plus aisément la pureté du vaccin.

Pfeiffer et Kolle, Pfeiffer et Marx, Bassenge et Rimpau, par des expériences de laboratoire, ont démontré l'innocuité absolue de la méthode et son action sur la formation des anticorps.

Gaffky, Kolle, Hetsh et Kutscher, à l'Institut des maladies infectieuses de Berlin, comparèrent ce procédé aux autres méthodes et conclurent à sa supériorité. Il faut se servir d'une race bacillaire qui possède avec une moyenne virulence un haut pouvoir de liaison; Kolle et ses collaborateurs attachent une grande importance au choix de cette race, car, d'après les travaux de Wassermann, à un grand pouvoir de liaison

est lié un antigène d'une qualité élevée. Mais comme Friedberger et Moreschi, après de sérieuses recherches, nient cette relation, il est bon, dans le choix d'une culture, de ne pas trop prendre en considération le pouvoir de liaison et d'éprouver la valeur de l'antigène qui peut varier avec les différentes races bacillaires.

Préparation du vaccin. — Pfeiffer et Kolle s'adressent à des cultures en tubes, sur gélose de vingt-quatre heures à 37 degrés. La culture doit avoir une surface égale à 10 öses.

Le produit de raclage de dix de ces tubes est mélangé à 45 centimètres cubes d'eau salée physiologique. On fait passer l'émulsion à travers une pièce de gaze stérile pour retenir les fragments de gélose qui auraient pu être entraînés ; et la solution est recueillie dans un flacon d'Erlenmeyer qui contient alors 45 centimètres cubes de vaccin représentant cent doses normales.

Pour stériliser le vaccin, on chauffe dans une étuve à 60 degrés et cela pendant une heure ou une heure et demie, le flacon d'Erlenmeyer. On vérifie la stérilité du vaccin et on ajoute à chaque flacon une solution d'acide phénique à 3 ou à 5 o/o. On remplit alors des flacons stérilisés en verre jaune avec la solution ; un bouchon de caoutchouc bouilli et conservé dans une solution d'acide phénique à 5 o/o déterminera l'occlusion qui sera complétée avec des ampoules d'étain et de plomb.

On chauffe encore une fois pendant une demi heure dans une étuve à 60 degrés.

1 centimètre cube 3 de ce vaccin représente deux öses d'une culture sur gélose de vingt-quatre heures.

Dosage du vaccin. — Selon que l'on adopte la méthode de Pfeiffer et Kolle, ou celle de Bassenge et Rimpau, on inocule des doses plus ou moins fortes.

D'après le procédé de Pfeiffer et Kolle, on employa d'abord :

Pour la 1^{re} injection 1 öse = 0,5 cm³ de vaccin

2^e — 2 » = 1 — —

3^e — 3 » = 1,5 — —

Mais avec ces doses, les symptômes furent si violents qu'en mai 1905, on diminua les quantités qui furent réduites à :

Pour la 1^{re} injection 0,3 cm³ de vaccin

— 2^e — 0,8 — —

— 3^e — 1 — —

Bassenge et Rimpau s'adressent à des quantités bien plus faibles.

1^{re} injection 1/30 öse

2^e — 1/15 —

3^e — 1/5 —

Technique de la vaccination. — Pfeiffer et Kolle recommandent comme lieu de l'injection le milieu de la distance qui sépare le mamelon de la clavicule. La première injection se fera à gauche, la deuxième à droite, car deux injections au même endroit causeraient des symptômes locaux trop violents. On ne doit pas faire l'injection trop près de la clavicule car l'inflammation qui suit l'inoculation pourrait se propager dans la région du cou et donner de la dysphagie. Le dos, qui est recommandé par Wright ne sera pas utilisé car l'inflammation détermine l'impossibilité de se coucher sur cette partie.

Bassenge et Rimpau pratiquaient l'inoculation dans le gras de l'aisselle. Ils eurent un accident. Cette région sera proscrite à cause de la tension et de la douleur très violente qu'y développe l'injection.

La vaccination se fait avec une seringue qui a bouilli une demi heure dans une solution de soude. On aseptisera la peau à l'éther. On se servira de collodion pour obturer l'orifice de la piqûre.

Symptômes. — Ils sont locaux et généraux.

Symptômes locaux. — Pour Hetsch et Kutscher, ils se différencient de ceux qui suivent la vaccination de Wright par une apparition plus rapide des phénomènes. Avec la méthode anglaise, l'inflammation est molle au toucher, elle est ici dure et circonscrite.

La dose du vaccin ne paraît pas avoir d'influence

appréciable sur l'intensité des phénomènes locaux. Ils furent les mêmes avec les doses de Pfeiffer Kolle et avec celles de Bassenge et Rimpau.

Chez 97 individus vaccinés avec de fortes doses, comme chez 6 inoculés avec de petites, ils apparurent entre trois et douze heures après la première injection, et entre quatre et six heures après la deuxième. Au lieu d'inoculation se voyait une inflammation de la grandeur de la paume de la main, intense, gardant l'empreinte du doigt, même après vingt-quatre heures.

On nota rarement de l'inflammation diffuse.

Les lymphatiques régionaux étaient douloureux et enflammés. Les symptômes locaux disparaissaient après trente-six à quarante-huit heures, rarement après soixante à quatre-vingt-quatre heures. Dans un cas, ils ne disparurent qu'après quatre-vingt-dix heures.

Les souffrances sont moindres après la deuxième injection.

Hetsch et Kutscher ont noté l'influence néfaste des habitudes alcooliques sur les symptômes locaux et deux fois ils observèrent le retour de ces phénomènes pathologiques chez des éthyliques.

Symptômes généraux. — Ils surviennent plus vite après la vaccination par le procédé de Pfeiffer Kolle, qu'après les inoculations de Wright. Ils sont à leur minimum avec les faibles doses. Dans deux cas, on a observé seulement un léger abattement et une faible élévation de la température à 37 degrés 8.

Pour Flemming, le symptôme le plus important de la

vaccination par fortes doses est l'elevation de la temperature.

4 fois sur	0,0100	des cas elle atteint	40°,5
5 —	0,00 —	—	39°,6 à 40°
6 —	14,33 —	—	39°,1 à 39°,5
15 —	16,55 —	—	38°,6 à 39°
30 —	33 —	—	38°,1 à 38°,5
100 —	20,04 —	—	37°,5 à 38°
7 —	7,37 —	—	37°,4

La fièvre debute au bout de 2 heures, rarement après six ou douze heures. On l'a vue naître deux fois après deux jours et une fois après soixante heures. La courbe est variable. Elle est tantôt en plateau, tantôt en clocher. La fièvre est généralement accompagnée de frissons, de céphalalgie, d'abattement.

Dans 19 % des cas des vomissements survinrent et les phénomènes pathologiques cessèrent aussitôt après.

Chez un sujet on a noté quelques heures après la vaccination une dyspnée de courte durée.

20 % des malades ont présenté une éruption de petites vesicules d'herpès à la lèvre, deux fois à la langue, 1 fois à la main. L'albumine persistante n'a été observée que dans deux cas.

La durée totale de la réaction a été de :

6 heures dans	20	0/0 des cas
12 —	30,4	—
24 —	27,4	—
36 —	5,5	—
60 —	1	—

Après la deuxième injection la réaction est généralement plus faible. Elle est cependant plus marquée lorsque la première vaccination a été suivie d'une réaction sévère.

Propriétés spécifiques du sang. — C'est seulement huit jours après les injections que l'on recherchera la richesse du sérum en anticorps et on la comparera avec celle du sérum normal. On déterminera microscopiquement le degré d'agglutination. On appréciera d'après la méthode de Pfeiffer, le pouvoir bactériolytique.

Huit jours après l'injection, le degré maxima pour l'agglutination et la bactériolyse a été :

1° Avec de grosses doses et deux injections.

Agglutination	Bactériolyse
Trois fois 1 : 1.000	Trois fois 1/1000
Une fois 1 : 500	Deux fois 1/500
Trois fois 1 : 200	Deux fois 1/200
Une fois 1 : 100	Une fois 1/100

2° Avec de grosses doses et 1 seule injection.

Agglutination	Bactériolyse
Une fois 1 : 200	Une fois 1/1000
Quatre fois 1 : 100	Une fois 1/500
Une fois 1 : 50	Deux fois 1/200
Une fois 1 : 20	Quatre fois 1/100

3° Avec de petites doses et une injection.

Agglutination	Bactériolyse
Une fois 1 : 200	Deux fois 1/50
Quatre fois 1 : 50	Quatre fois 1/20
Une fois 1 : 20	

Kutscher et Hetsch insistent sur ce fait qu'il existe une connexion entre la hauteur du titre et la plus ou moins grande réaction de l'organisme. A l'appui de leur dire ils citent un cas où l'élévation du titre ne commença qu'après la deuxième inoculation et coïncida avec l'élévation de la température.

Ces faits sont démentis par tous les autres auteurs : Bassenge et Rimpau, Friedberger et Moreschi, Bischoff et Kolle. Il n'y a donc pas de relation directe entre la fièvre déterminée par l'inoculation vaccinale et l'intensité de la formation des anticorps. On peut avoir un pouvoir bactériolytique plus marqué avec le sérum d'un individu ayant eu une température normale, qu'avec le sérum d'un vacciné ayant réagi par une fièvre de 39 degrés.

Le vaccin Pfeiffer Kolle élève le titre bactériolytique du sérum plus que le vaccin de Wright. En revanche, avec ce dernier vaccin on retrouve pendant plus longtemps des anticorps dans le sérum des inoculés qu'après l'emploi du vaccin de Kolle.

Phase négative. — Nous pourrions en dire ici ce que nous avons dit au sujet du vaccin de Wright.

Quoique l'existence de la phase négative soit contestée par Friedberger et Pfeiffer qui se basent sur des expériences de laboratoire, il ressort du rapport de Morgenroth sur les troupes allemandes envoyées dans l'Afrique du Sud, que les hommes atteints de fièvre typhoïde quelques jours après la vaccination, ont eu des formes tout particulièrement sévères.

Statistiques. — Au Congrès colonial allemand de Berlin, en 1905, Stendelt et Schian attirent l'attention sur le fait que l'immunisation antityphique diminue d'une façon notable la mortalité et la morbidité.

Morgenroth a observé 424 cas de fièvre typhoïde sur des soldats dont cent avaient été vaccinés d'après le procédé de Pfeiffer et Kolle.

Sur ces 100 inoculés 30 l'avait été 1 fois.

—	52	—	2	—
—	18	—	3	—

Comme il vient d'être dit, la maladie fut particulièrement grave chez les individus tombés malades peu de temps après la vaccination.

Voici la statistique de Morgenroth qui est très favorable.

324 non vaccinés		100 vaccinés	
Décès	36 = 11,1 0/0	4	4 0/0
Cas graves.	82 = 25,3 0/0	10	10 0/0

Sur ces 10 cas 6 avaient été vaccinés 1 fois

3	—	2	—
1	—	3	—

Cas moyens. . 69 = 21,3 o/o 20 = 20 o/o

3 avaient été vaccinés 1 fois

13	—	2	—
4	—	3	—

Cas légers 137 = 42,3 o/o 66 = 66 o/o

18 avaient été vaccinés 1 fois

35	—	—	2	—
13	—	—	3	—

Complications 113 = 34,9 o/o 20 = 20 o/o

Les médecins militaires remarquent que, chez les hommes vaccinés, la fièvre est plus légère, d'une durée plus courte, la stupeur et la céphalée sont plus rares.

Même quand les soldats inoculés n'obtiennent pas une immunité complète ils résistent mieux que les autres aux accidents de la maladie déclarée, et leur résistance est d'autant plus considérable qu'ils ont reçu de plus nombreuses injections.

Eichholz a comparé la marche de la fièvre typhoïde chez les inoculés et les non inoculés. Sa statistique porte sur 68 cas. 34 vaccinés, 34 non vaccinés.

Ces malades ont été observés à l'hôpital de Windhuk et étaient placés dans des conditions analogues,

	Non vaccinés	Vaccinés
Décès.	8,8 o/o	0
Complications graves. . . .	22,6 o/o	8,8 o/o
Fièvre au-delà de 40	79,2 o/o	48,3 o/o
Durée de la fièvre en moyenne	14,8 jours	12,5 jours

Voici maintenant la statistique de Kuhn qui donne les résultats des vaccinations antityphiques dans les troupes de l'Afrique du Sud. Cette statistique très importante repose sur 7.287 hommes dont 1.950 ont été vaccinés une fois, 3.675 l'ont été deux fois et 1.578 l'ont été trois fois. Chez les 144 qui restent, le nombre des injections n'a pu être très bien fixé. Ces 7.287 vaccinés sont opposés à 9.204 non vaccinés.

Dans le cours de la campagne le nombre des cas de fièvre typhoïde a subi une décroissance progressive que Kuhn attribue avec Stendel aux effets très favorables de la vaccination. Cette diminution ressort clairement des tableaux suivant.

	Proportion des cas de maladie	Proportion des décès
De mai à décembre 1904 . . .	4,2	0,46
1 ^{re} moitié de 1905	2,3	0,15
2 ^e — 1905	1,2	0,05
1 ^{re} — 1906	1	0,07
2 ^e — 1906	0,6	0,04
Janvier, février 1907. . . .	0,5	0,08

Du mois d'avril 1905 jusqu'à la fin 1906, 1.280 cas de fièvre typhoïde furent observés. Sur ce nombre il y avait 371 vaccinés et 906 non vaccinés. Voici les résultats qui portent et sur le nombre des cas et sur le nombre des décès.

	Vaccinés	Non vaccinés
Cas légers. . . .	186 (50,13 o/o)	331 (36,55 o/o)
Cas moyens . . .	96 (26,88 o/o)	225 (24,85 o/o)
Cas graves . . .	65 (17,52 o/o)	234 (25,80 o/o)
Décès	24 (16,47 o/o)	116 (12,80 o/o)

La protection contre l'infection typhique s'accroît par le nombre des vaccinations ainsi que cela ressort des chiffres qui suivent :

	Vaccinés 1 fois	Vaccinés 2 fois	Vaccinés 3 fois
Cas légers . .	31,72 o/o	48,93 o/o	17,35 o/o
Cas moyens..	23,95 o/o	48,96 o/o	27,09 o/o
Cas graves .	41,54 o/o	43,09 o/o	15,04 o/o
Décès. . .	58,33 o/o	33,33 o/o	8,3 o/o

Pour ce qui a trait à la durée de l'immunité, Kuhn estime qu'elle est d'un an. Voici encore quelques chiffres empruntés à son intéressante statistique.

Temps écoulé depuis la vaccination	Atteinte légère	Atteinte moyenne	Atteinte sérieuse	Décès
2 à 6 mois	105 (56,04%)	44 (23,65%)	38 (15,05%)	9 (4,88%)
6 à 12 mois	45 (48,91%)	25 (27,17%)	15 (16,31%)	7 (7,61%)
Au-delà de 12 mois	26 (32,91%)	27 (34,88%)	18 (22,18%)	8 (10,13%)

Nous pouvons conclure de ces différentes statistiques que :

Le nombre de cas de fièvre typhoïde a été deux fois moindre chez les inoculés que chez les non inoculés.

Le nombre des décès a été de trois à quatre fois plus faible chez les vaccinés.

Il faut trois injections pour obtenir l'immunité. Il n'y a plus de phase négative après la troisième injection.

§ 3. — Procédé de Castellani

Cet auteur estime que l'on obtient une immunité bien plus efficace avec des cultures vivantes qu'avec des cultures mortes. Il préconise donc l'emploi de cultures vivantes non virulentes. Il prépare son vaccin de la façon suivante : avec deux doses d'une culture sur gélose de quarante-huit heures, d'une race de bacille d'Eberth conservée depuis trois ans au laboratoire et non virulente, ilensemence un tube de 10 centimètres cubes de bouillon, ou mieux d'eau peptonée dont l'injection est moins douloureuse.

Les tubesensemencés sont mis à l'étuve à 35 degrés, pendant vingt-quatre heures, puis, une heure au bain marie à 50 degrés et employés le même jour.

Il conseille aussi des vaccins polyvalents, faits avec des bacilles typhiques paratyphiques et dysentériques. L'injection de doses moyennes $1/2$ à 1 centimètre cube, 2, est suivie d'une réaction générale et locale, comme dans les vaccinations de Wright. Après trois ou quatre heures, la région est douloureuse et chaude, et il survient une poussée fébrile généralement éphémère et qui n'entraîne pas une interruption de travail. Dans

20 o/o des cas, le sang, au bout de quelques jours, contient des agglutinines.

La méthode de Castellani est plus efficace que celle de Wright, et son application n'a jamais été suivie d'accidents sérieux.

Malgré ces avantages, elle est entourée de dangers assez graves pour n'être pas recommandable. Il faut redouter que ces bacilles vivants, introduits dans l'organisme, n'évoluent dans le corps des sujets prédisposés ou se multiplient dans les réservoirs biliaires. L'effet produit serait la transformation d'hommes sains en porteurs chroniques de bacilles.

Disons enfin quelques mots du vaccin de Friedberger et Moreschi, préparé d'après la technique de Löffler.

§ 4. — Préparation du vaccin d'après Löffler

Alors que Pfeiffer et Kolle ainsi que Wright employaient pour la préparation de leur vaccin des températures assez basses, mais suffisantes pour amener la mort des bactéries, Löffler utilise une température très élevée. Sachant que les ferments sont, en solution, doués de très peu de résistance, alors qu'à l'état de siccité ils supportent des températures beaucoup plus élevées, il a recherché si le même phénomène se produisait avec les bactéries pathogènes et si l'antigène gardait toute sa puissance quand, sèches, elles étaient

chauffées à 120 ou 130 degrés. Les cultures sur agar étendues sur des plaques de verre sont desséchées, puis broyées dans un mortier, pesées et délayées dans la solution salée physiologique. C'est le vaccin. Löffler trouve que des bacilles ainsi traités déterminent encore l'apparition dans le sérum de l'animal, de propriétés bactéricides et agglutinantes.

Par leurs recherches, Friedberger et Moreschi ont pu démontrer, chez les animaux, que le vaccin de Löffler est égal comme puissance à celui de Pfeiffer et Kolle. La production des anticorps est analogue dans les deux cas.

C'est à la suite de ces recherches que Friedberger et Moreschi décidèrent d'essayer la méthode chez l'homme, en faisant des injections directes de vaccin dans la circulation.

Méthode de Friedberger et Moreschi

Le vaccin est préparé d'après la méthode de Löffler. Cependant les bactéries ne sont tuées qu'à 120 degrés ; car à 130 degrés, la destruction est trop complète. Le produit obtenu est broyé et délayé dans l'eau salée physiologique.

Pour le dosage et aussi pour la technique de l'injection, Friedberger et Moreschi s'écartent complètement des méthodes que nous avons déjà décrites.

Friedberger a montré, confirmant les recherches de

Mertens sur le choléra, la différence entre l'injection sous-cutanée et l'injection intra veineuse.

L'injection intra veineuse d'une toute petite quantité de culture bactérienne tuée, détermine une formation extraordinaire d'anticorps chez les lapins. En outre, il se produit ce fait paradoxal, qu'il n'existe aucun rapport entre la quantité de vaccin inoculé et l'intensité de la formation des substances immunisantes; si bien qu'avec une dose de vaccin égale à $1/100$ d'öse, on développe une production d'anticorps qui égale celle obtenue avec une öse entière.

Friedberger et Moreschi ont alors étudié ce phénomène et spécialement par la vaccination antityphique dans de très nombreuses recherches sur les animaux. Il était, aussi, intéressant de mesurer chez l'homme le résultat de l'immunisation avec de faibles quantités d'une culture batérienne tuée et injectée dans les veines.

Des inoculations furent pratiquées sur treize personnes bien portantes qui n'avaient pas eu la fièvre typhoïde. L'antigène de Löffler fut délayé d'une façon homogène dans la solution salée physiologique et utilisé aussitôt comme vaccin.

La quantité injectée oscille entre $1/50$ öse = 0,0156 milligrammes et $1/4.000$ d'öse = 0.000.195 milligrammes de substance batérienne.

L'injection se fait dans la veine médiane du bras gauche, après stérilisation de la peau. Quelle que soit la dose de vaccin, il faut qu'elle soit toujours contenue dans 1 centimètre cube de solution salée physiologique.

La vaccination conduisit au résultat suivant, à savoir que des quantités de $1/4.000$ d'ose de culture de bacille d'Eberth = 0.000.195 milligrammes de substance bactérienne déterminèrent l'apparition dans le sérum d'une grande quantité d'anticorps.

La puissance toxique de ce vaccin préparé par Löffler est donc d'une intensité extraordinaire. Des quantités de $1/1000$ d'ose soit 0,00078 milligrammes provoquèrent l'élévation de la température jusqu'à 38 degrés. La fièvre fut accompagnée de frissons.

Un avantage sérieux de la méthode est que le vaccin préparé par Löffler ne s'altère pas en vieillissant. L'injection dans la circulation offre l'incontestable supériorité de faire disparaître les symptômes locaux et de ne pas donner de symptômes généraux plus intenses que la méthode de Pfeiffer et Kolle.

Avec $1/50$ d'ose, un des auteurs présenta des frissons, de la dyspnée ; son pouls devint irrégulier et la température s'éleva à 38 degrés 5.

Une autre personne ayant reçu la même dose fut atteinte de troubles analogues quoique plus atténués. Une élévation de température de 38 degrés 1, 38 degrés 4 fut constatée chez trois sujets ayant reçu seulement $1/1000$ d'ose. La réaction thermique fut nulle avec une dose inférieure à $1/4000$.

Le sérum des personnes injectées avec ce vaccin acquiert un pouvoir agglutinant manifeste, puisque à la suite d'une injection de $1/1000$ d'ose le sérum agglutinait à 1 : 1280.

Le pouvoir bactériolytique serait beaucoup plus prononcé qu'à la suite d'injections sous la peau de doses

supérieures de vaccin. Ainsi, d'après les évaluations de Friedberger et Moreschi, on obtiendrait au moyen d'injections intraveineuses un pouvoir bactériolytique aussi fort qu'avec une dose de microbes 300 à 1000 fois plus grande injectée sous la peau. Mais ces injections intraveineuses ne sont pas aussi inoffensives que les autres.

Les auteurs ne peuvent dire si l'immunité ainsi obtenue est durable ; dans deux cas, néanmoins, ils ont vu le pouvoir bactériolytique se maintenir après deux mois et demi.

Il n'y a pas de rapport entre la réaction fébrile et le degré de l'immunité. Chez deux personnes n'ayant pas réagi thermiquement à la vaccination, il y a eu une production d'anticorps ; et inversement dans trois cas, il y a eu une forte fièvre sans productions de substances immunisantes.

VACCINS PRÉPARÉS AVEC LES EXTRAITS DE BACILLES TYPHIQUES & VACCINS PRÉPARÉS PAR DES PROCÉDÉS CHIMIQUES

Plusieurs bactériologues ont cherché à extraire des bactéries les anticorps actifs. Ils estiment que dans les bacilles existent, en outre, des principes d'immunisation, des corps étrangers qui provoquent la réaction consécutive à l'injection. Ils ont donc cherché à séparer les différentes toxines non immunisantes d'avec les parties spécialement destinées à l'immunisation. Des expériences entreprises par eux ont donné comme résultat l'isolement de différents extraits bactériens.

Ces extraits peuvent-ils servir à la préparation d'un sérum efficacement bactériolytique ? Ce sérum par définition s'attaque aux corps bactériens tout entiers. Il agit contre leur constitution complexe par une série de lysines partielles. Plus il contiendra de ces anticorps partiels et plus ce sérum sera actif. Il le sera au maxi-

mum s'il les contient tous, c'est-à-dire s'il est obtenu avec toutes les parties constitutives des corps microbiens.

Friedberger fait remarquer que le protoplasma extrait des corps bactériens produit manifestement une très grande quantité d'anticorps à cause de sa résorption facile et de la puissante action qui en dérive comme l'ont montré Neisser et Shiga, Macfadyen et Rowland, Brieger et Mayer. Mais ainsi que cela résulte des expériences de Macfadyen et Rowland, Brieger et Mayer, ce fort pouvoir préventif est d'une durée extrêmement courte. Par exemple, chez un lapin de Brieger et Mayer, 8 jours après la fin du traitement, le titre était de $1/25000$, 8 jours seulement après il était à $1/15000$, après deux mois, il était inférieur à $1/200$.

Méthode de Hahn

Par cette vieille méthode, on prépare des produits qui de toute façon se rapprochent le plus des corps bactériens. Ces extraits sont isolés à l'aide de la presse de Büchner et portent le nom de « plasmine bactérienne. »

Hahn se sert de petites quantités de produits broyés pour l'immunisation du cobaye et il arrive à lui donner une immunité assez durable. Cette plasmine typhique peut être employée soit en inoculations préventives, soit en inoculations thérapeutiques.

Méthode de Macfadyen et Rowland

Ils ont préparé des extraits bacillaires à l'aide de la presse de Büchner. Ils les ont injectés et ont déterminé l'apparition dans le sérum de propriétés bactéricides et agglutinantes.

Voici leurs essais qui s'éloignent à plus d'un point de vue de ceux de Büchner. 100 flacons de 220 centimètres cubes chacun contenant de l'agar sontensemencés automatiquement par une vieille culture sur bouillon à l'aide d'un appareil à spray. Après 36 heures, on recueille la culture et on la dilue dans un peu d'eau salée physiologique. L'émulsion est ensuite placée dans un cylindre métallique de $14,5 \times 8$ centimètres muni en son centre d'une cloison verticale qui tourne autour de son axe à la vitesse de 18.000 tours à la minute. Les bacilles sont projetés en une couche cohérente sur la paroi du cylindre et l'on peut après filtration de la solution physiologique les recueillir avec une spatule.

Après plusieurs centrifugations dans de nouvelles solutions salées physiologiques, on libère des corps bactériens les principes constitutifs non immunisants. Les parties bacillaires qui restent sont mélangées avec de la limaille d'argent sèche et stérilisée, puis placées dans un cylindre métallique qui est entouré d'un manchon dans lequel circule la solution physiologique ou de l'eau. Le cylindre, fermé soigneusement par un couvercle bouchonné, est muni au centre d'un axe vertical en acier

armé d'ailes horizontales qui plongent dans le mélange de limaille et de bactéries. Ces ailes tournent à la vitesse de 3.000 tours à la minute.

Les microorganismes du fait de cette agitation rapide et du frottement continu avec la limaille sont complètement broyés au bout de 3 ou 4 heures. Pour séparer entièrement les parcelles bactériennes de la limaille et pour obtenir une solution pure de substance bacillaire on filtre sous pression dans un filtre à cailloux. Le filtrat obtenu est désigné par les auteurs sous le nom de : « 1° Pressaft ».

On reprend alors par la soude ou la glycérine et on filtre plusieurs fois (2° et 3° Pressaft). Ces trois produits ont des propriétés d'antigène.

En injectant à un cobaye par la voie sous-cutanée ou la voie intrapéritonéale des doses variant entre 1/10 de centimètre cube et 1 centimètre cube de ces filtrats, on remarque qu'ils sont peu ou pas toxiques.

Dans la suite ces animaux sont protégés contre 6 doses mortelles de virus typhique.

La durée du pouvoir préventif ne dépassait pas quatre semaines. Mais, le titre agglutinatif restait toujours élevé et atteignait un maximum de 500, chez le cobaye pendant trois mois, chez le lapin pendant neuf mois.

Les lapins possédaient un titre bactériode de 1/50. Les singes présentaient aussi après l'inoculation des bactériolysines. Les faibles accidents consécutifs à l'inoculation sont expliqués par la facile résorption soit des membranes bactériennes, soit du protoplasma bactérien. De là naîtrait la supériorité de ce produit sur le vaccin formé de corps bactériens entiers.

Le vaccin de Macfadyen et Rowland peut être conservé dans le thymol et au froid pendant quatre mois au moins. Disons à ce sujet que l'on trouve dans une vieille publication des mêmes auteurs des détails sur une méthode d'obtention du vaccin dans laquelle les bactéries ne sont pas filtrées sur cailloux, mais sont broyées à une température de — 190 degrés qui est la température de l'air liquide.

Le produit ainsi préparé peut être conservé sans avoir recours au froid. Mais ce vaccin renferme outre des bactériolysines des toxines.

Méthode de Neisser et Shiga

Neisser et Shiga ont extrait du bacille d'Eberth ainsi que de celui de la dysenterie un produit qui possède des propriétés agglutinogènes et lysinogènes.

Expériences de Neisser et Shiga. — Une jeune culture sur agar de un jour est mélangée avec 100 centimètres cubes d'une solution physiologique à 0,8 %. Cette culture est tuée en une heure à 60 degrés soumise deux jours à l'autolyse à 37 degrés puis filtrée. Les parties bactériennes constitutives ainsi filtrées (récepteurs libres de Neisser et Shiga) développent un pouvoir immunisant considérable chez le lapin. Shiga l'a expérimenté deux fois chez l'homme.

Pour préparer le vaccin il avait mélangé la culture à

5 centimètres cubes de solution physiologique et procédé pour le reste comme il est dit ci-dessus.

Shiga qui, dix ans auparavant, avait eu la fièvre typhoïde, mais qui ne trouvait pas d'anticorps dans son sérum s'injecta à huit jours d'intervalle, 0,05 puis 0,25 de filtrat ; la réaction fut très faible. Dans une seconde expérience, l'injection fut de 0,1 et 0,15 de filtrat à 12 jours d'intervalle.

Voici les résultats :

Agglutination pour le 1^{er} cas :

après 8 jours 640 la normale étant 0
345 — 160

Agglutination pour le 2^e cas :

après 12 jours 1/80 normale 1/10
90 — 1/40

La bactériolyse fut étudiée in vitro d'après la méthode de Neisser et Wechsberg. Pour le premier de ces cas le titre se maintint pendant un an à un degré maximum.

Les expériences furent continuées par Hetsch et Kutscher qui firent des inoculations avec la dose maxima de Shiga 0,5 à 3 personnes.

Leur résultat s'éloigne notablement de ceux de Neisser et Shiga. Contrairement à ce que les premiers observateurs avaient trouvé, la réaction locale fut marquée dans les trois cas, il y eut des phénomènes accentués et de la douleur au point d'inoculation. Hetsch et Kutscher expliquent la réaction violente consécutive à l'inoculation de ce vaccin par la résorption rapide de l'endotoxine qui a été mise en liberté. Dans l'une de leurs

expériences, ils ont observé des phénomènes généraux importants, 39 degrés 5 de fièvre.

Pour expliquer cette contradiction entre les résultats cliniques de Hetsch et Kutscher et ceux de Shiga d'autre part, on doit avec Friedberger invoquer la différence d'échantillon ou la différence des doses.

Hetsch et Kutscher ont en effet employé pour leur première inoculation une dose que Shiga utilisait seulement dans la deuxième.

Les titres préventifs obtenus par ces derniers auteurs sont faibles.

Agglutination	Bactériolyse
1 ^{er} cas 1/50	1 ^{er} cas 1/20
2 ^e cas 1/20	2 ^e cas 1/50
	3 ^e cas 1/100

Triglia et Mazzuoli ont inoculé à Poggibonsi (dans le val d'Elsa) un vaccin préparé par Sclavo.

27 individus ont été vaccinés : les uns dans la région iléo cæcale, les autres dans la région deltoïdienne gauche à des intervalles de 8 à 10 jours avec 1/10 ou 2/10 de centimètres cubes du vaccin de Neisser et Shiga modifié par Sclavo.

La réaction locale fut faible dans tous les cas et la réaction fébrile accusée avec une température de 39 degrés. Les phénomènes généraux apparurent trois fois seulement.

Modifications spécifiques du sang. — Dans une série de cas, on a constaté l'ascension du titre agglutinant atteignant 1/50 souvent après le quatrième mois.

Castellini à Certado, où la dothiéntérie régné d'une façon endémique, a expérimenté sur 37 personnes. Les phénomènes observés furent à peu près les mêmes que ceux signalés par Triglia et Mazzuoli. Sur les 37 inoculés, un tomba malade 10 jours après la vaccination et très peu de temps après la deuxième injection. Castellini, de même que Triglia et Mazzuoli, n'inoculait que les individus qui sans avoir eu la fièvre typhoïde vivaient dans des familles où se trouvaient des typhiques.

Méthode de Wassermann

L'auteur prépare un extrait d'après Neisser et Shiga, mais avec une légère différence. Il mélange une vieille culture sur agar pendant 24 heures avec 30 centimètres cubes d'eau distillée. La culture est tuée par un chauffage de 24 heures à 60 degrés et autolysée pendant 5 jours à 37 degrés. Le filtrat n'est pas employé directement mais est traité dans le vide jusqu'à siccité. La poudre qui en résulte constitue le vaccin. Il est enfermé dans des tubes et son pouvoir après des essais sur le lapin se conserve pendant trois mois au moins.

Ce vaccin présente un bon titre bactéricide et on l'emploie à des doses de 0 gr. 005 à 0 gr. 02 dissous dans de l'eau physiologique et additionné d'acide phénique à 0,4 o/o.

Wassermann trouve un grand avantage à ce produit, c'est sa légèreté et aussi sa facilité de dosage. Ce vaccin

a été essayé dans 6 cas chez l'homme par Hetsch et Kutscher. Ces expérimentateurs n'ont fait qu'une seule injection.

Les phénomènes locaux et généraux ont été très faibles. L'inflammation et la tuméfaction locale qui apparaissent de 6 à 8 heures après l'inoculation avaient complètement disparu au bout de 24 à 48 heures. Une seule fois, on nota une légère ascension thermique 37,6.

Malgré la faiblesse de la réaction, la formation des anticorps était très notable et cela vient encore une fois à l'encontre de la théorie de Hetsch et Kutscher qui établissent un rapport entre la formation des anticorps et la réaction fébrile.

Au bout de 10 jours, le titre maxima a été :

Bactériolyse.	3 fois 1/100
—	3 fois 1/50
Agglutination	6 fois 1/50

Méthode de Brieger et Mayer

Brieger fut le premier à séparer complètement les bactériolysines et les agglutinines. En réalité, il ne réussit bien que pour ces dernières, ainsi que cela résulte de l'examen de ses produits par Schütze.

Plus tard, en collaboration avec Mayer, il modifie sa méthode et obtient un nouveau vaccin contre la fièvre typhoïde.

Ces deux auteurs admettent que l'extraction des bacilles par l'eau distillée ne produit que des antigènes bactériolytiques ou agglutinatifs, tandis que si l'on veut mettre en liberté les endotoxines, il faut recourir à une autolyse consécutive. Ils recommandent donc un traitement préalable des bactéries par l'eau distillée, puis la filtration sur bougie d'épaisseur convenable.

L'extraction des antigènes a lieu à une basse température, mais elle atteint son maximum avec les températures élevées et par l'emploi de l'appareil à succussion.

Les extraits centrifugés sont contrairement aux autolysats très peu toxiques pour le lapin. Les titres obtenus chez cet animal par les extraits sont très élevés, même si l'on emploie de faibles doses.

Par suite de l'autolyse, le vaccin de Pfeiffer Kolle est instable et son effet toxique croît irrégulièrement. Le vaccin de Brieger et Mayer où ne se produit pas d'autolyse à une efficacité invariable.

Ces expérimentateurs affirment que les vaccins résultant du mélange de plusieurs échantillons de bacilles (vaccin polyvalent) sont peu actifs. Ils en sont arrivés au cours de leurs essais à n'utiliser qu'un seul échantillon de virulence constante.

« L'avantage de ce vaccin, comme le dit Netter, est
« de céder seulement au liquide ambiant les principes
« donnant naissance aux anticorps, de conserver dans
« les corps bactériens les endotoxines virulentes et de
« ne pas exposer à l'introduction des principes irritants
« et nocifs qui existent dans les bacilles morts ».

Doses du vaccin. — Au début, Brieger et Mayer employaient $1/5$ de centimètre cube de culture sur agar, mais avec une seule injection, le titre préventif obtenu était toujours trop faible, aussi par la suite, ils augmentèrent six fois la dose.

Ils ont réussi à concentrer leur vaccin dans le vide assez pour que la substance active d'une culture entière soit contenue dans une dose de 2 centimètres cubes. Une seule injection suffit.

L'injection est faite à l'avant-bras gauche ou sur le côté gauche de la poitrine. Dans un cas, elle a été faite à l'abdomen, mais ce lieu d'inoculation est tout à fait impropre.

Les symptômes locaux qui ont consisté en rougeur, tuméfaction, ont été appréciables, mais fugitifs. Les symptômes généraux furent faibles ou firent défaut. Sur 3 sujets seulement, on a relevé une ascension thermique de $38^{\circ}4$, $38^{\circ}5$, $37^{\circ}8$.

Propriétés spécifiques du sang. — Par l'emploi de fortes doses, les expérimentateurs ont obtenu des résultats importants touchant l'agglutination et la bactériolyse.

Le pouvoir agglutinatif fut égal à $1/2500$, le pouvoir bactériolytique égale une fois $1/1000$, deux fois $1/2000$, une fois $1/10000$; dans cinq autres cas où Brieger et Mayer avaient été obligés d'injecter en plusieurs fois de petites doses, le titre obtenu fut considérablement plus faible. Il est cependant frappant de constater que lors des premiers essais où l'on inoculait des doses

petites, mais rapprochées, on développait un pouvoir bactériolytique très élevé.

Dans un cas, par exemple, on nota 11 jours après l'injection 1/50, 18 jours après l'injection 1/100, 10 semaines après l'injection 1/1000. Dans un autre, on a observé après 6 mois un titre de 1/100.

Les essais de Bassenge et Meyer qui furent les premiers à appliquer chez l'homme la méthode de Brieger et Mayer ont été répétés ces tous derniers temps par Bischoff sur 22 personnes.

Comme comparaison, l'auteur inocula 14 personnes avec du vaccin de Kolle provenant de l'Institut Berlinoise contre les maladies infectieuses.

Dose du vaccin de Kolle : 3/10 à 5/10 de centimètres cubes.

Dose du vaccin Bassenge et Mayer : 2 centimètres cubes de vaccin concentré.

Symptômes. — Ils sont locaux et généraux. L'injection est douloureuse et il se produit une légère inflammation. L'état général est lui aussi atteint, la fièvre accompagnée de frissons, les troubles de l'appareil digestif ne sont pas rares. Ces accidents durent entre 6 et 8 heures, puis disparaissent.

Il est démontré par les expériences de Bischoff que l'injection de la substance vaccinante de Brieger entraîne la formation d'anticorps spécifiques bactériolytiques.

Le titre bactériolytique n'a jamais dépassé 200 à 500. Le plus souvent, il était faible chez la plupart des

vaccinés, il n'atteignait pas 50. Bischoff n'a pas retrouvé la longue durée du pouvoir préventif signalée par Bassenge et Meyer, puisque 3 mois après, il n'a plus eu de traces du pouvoir bactériolytique. D'après lui aussi, le vaccin paraît se conserver assez difficilement et le temps atténue vite son pouvoir. Il en conclut que toutes ces raisons rendent impossible la généralisation de la méthode.

Méthode de Bergell et Meyer

Ces auteurs se servent de bacilles secs qu'ils traitent dans une solution salée à basse température (— 86 degrés). Ils espèrent isoler ainsi l'unique substance immunisante.

Quatre gros ballons contenant chacun 300 centimètres cubes sont remplis avec du liquide agar ascite etensemencés avec de l'Eberth. Le tout est porté à 37 degrés pendant huit heures. Deux jours après, la culture est mélangée avec une solution physiologique et on la laisse déposer. Le sédiment est centrifugé et dissous plusieurs fois dans la solution physiologique. Le culot est desséché dans le vide à — 40 degrés ; les corps bactériens sont ensuite redissous dans une solution salée qui est concentrée par l'air liquide. L'air liquide qui est sous pression s'échappe. On centrifuge encore une fois et on filtre sur bougie Berkefeld.

Ce vaccin a été expérimenté chez l'animal au point de vue de sa toxicité et de sa teneur en antigènes.

On injecte par voie intra péritonéale 5/10 de centimètres cubes pour la souris, 5 centimètres cubes pour le cobaye et jusqu'à 10 pour le lapin. Si l'on emploie des doses de 1/2 à 10 centimètres cubes chez le lapin, on a quelques phénomènes thermiques peu accentués.

Agglutination. — Elle fut de 1/100 à 1/1000 après deux injections intra veineuses.

Chez un mouton déjà inoculé douze fois par des doses plus considérables, le titre bactériolytique fut de 1/3000.

Bergell et Meyer recommandent leur vaccin qui a l'avantage précieux, si on veut l'employer pour l'immunisation active de l'homme « de posséder une grande innocuité en même temps que des propriétés immunisatrices certaines. » On n'a pas encore entrepris d'essais dans ce sens.

Méthode de Conradi

Cet auteur se sert de l'autolysat de cultures vivantes dans l'eau distillée. L'autolyse est obtenue à la température ordinaire à l'aide d'un appareil à succussion.

Le liquide de macération ainsi obtenu, est soigneusement filtré et réparti en flacons stérilisés après avoir été additionné d'acide phénique. C'est le vaccin.

Disons enfin quelques mots d'antigènes préparés à l'aide de moyens chimiques. Ces produits n'ont jamais été expérimentés chez l'homme et l'on a que peu de renseignements sur la technique de leur préparation.

Procédé de Lévy et Blumenthal

Une solution concentrée de sucre, tue les formes de croissance des bactéries. C'est de ce principe que sont partis les auteurs pour préparer leur vaccin. Ils espéraient obtenir par cette méthode un produit où les substances intra bactériennes n'auraient pas subi d'altération profonde.

Ils n'ont pas publié de détails sur la préparation de leur vaccin.

Des tubes remplis avec une solution de galactose tenant en suspension des bactéries, sont agités dans un appareil à succussion. Le produit obtenu est ensuite desséché et inoculé.

Des cobayes supportent 20 à 30 milligrammes de cette poudre, quantité qui est loin d'être nécessaire. Ceux qui avaient reçu sous la peau de 1 à 4 milligrammes du produit, ont été protégés contre plusieurs multiples de la dose mortelle.

Plus récemment, Lévy, Blumenthal et Marxer ont employé, à la place du sucre, de l'urine en solution concentrée. Les bacilles d'Eberth, mêlés à de l'urine sont laissés pendant vingt-quatre heures à une température de 37 degrés, puis agités dans un appareil spécial, desséchés enfin dans le vide à une température très basse.

1 à 2 milligrammes de ce produit en injection sous-cutanée, protège contre une infection intra péritonéale provoquée par de cinq à dix doses mortelles.

Mentionnons les essais de Macfadyen et Rowland tendant à séparer les substances actives avec des sels d'argent, de la glycérine, du carbonate de soude ; et ceux de Brieger et Schutz, qui se sont adressés au sulfate d'ammonium.

Nous ne faisons que citer ces procédés qui sont restés purement expérimentaux.

VACCIN SENSIBILISÉ

Pour obtenir l'immunité par les méthodes que nous venons de décrire, il faut au moins de 7 à 10 jours. Ce retard crée un danger qui est accru par l'augmentation de la réceptivité et la diminution de la résistance individuelle appelée : phase négative.

Pour obvier à cet inconvénient, comme Calmette et Salimbeni l'ont fait pour la vaccination antipesteuse, on a préconisé la combinaison des injections de sérum et de vaccin. Le sérum donne une immunité prompte mais courte, le vaccin une immunité tardive et durable.

Par leurs expériences, Jørgensen et Madsen ont montré que le sérum des animaux inoculés n'a plus de pouvoir agglutinant s'ils ont reçu du sérum antityphique.

James Lévy raconte l'histoire de sujets qu'on avait injectés simultanément avec du vaccin et du sérum ; les phénomènes généraux furent semblables à ceux que nous avons déjà décrits. Les phénomènes locaux furent moins marqués.

Triglia et Mazzuoli inoculèrent, en 1905, 99 sujets dans une maison où s'étaient déclarés des cas de fièvre typhoïde. Ils se servaient d'un vaccin préparé par Sclavo et se composant d'un mélange à parties égales de vac-

cin de Shiga et de sérum antityphique de chèvre. La dose était de 1/2 centimètre cube. Ces opérations déterminèrent des réactions locales et générales faibles ; au bout de 2 à 6 jours apparut une éruption d'urticaire fébrile.

Aucun des 99 vaccinés ne contracta la fièvre typhoïde bien qu'ils vécussent dans un milieu contaminé et que les non vaccinés fussent atteints en grand nombre.

Procédé de Besredka

Le procédé de Besredka est basé sur le mélange de vaccin de Shiga et de sérum antityphique. Une culture sur gélose de 24 heures à 37 degrés est mise au contact du sérum à 77 degrés pendant 24 heures. Il se produit une agglutination de bacilles qui se déposent. Après décantation, le sédiment bactérien est lavé avec une solution physiologique de chlorure de sodium. On centrifuge pour éloigner toute trace de sérum. Les corps bactériens sont portés pendant une heure à 60 degrés dans une solution d'eau salée.

« Le mélange préalable de sérum, dit Netter, avec les corps bactériens, a pour but de saturer ces derniers de leurs sensibilisatrices avant leur introduction dans l'organisme. Celui-ci conserve ainsi les sensibilisatrices normales et les moyens de défense qu'elles lui confèrent et l'introduction du vaccin met immédiatement en jeu la production des matériaux immunisants. »

Besredka fit des expériences sur les animaux. Des

cobayes inoculés avec des doses de 1 à 4 centimètres cubes, reçurent 24 heures après dans le péritoine une quantité de culture typhique virulente égale à deux fois la dose mortelle. On ne constata pas chez les animaux de fièvre, de troubles. Tous résistèrent très bien ; leur sérum acquit un haut pouvoir bactéricide. L'immunité persista plus de 4 mois.

Devant ces résultats, Besredka s'inocula lui-même une dose minime de son vaccin qui n'occasionna qu'une douleur locale passagère sans tuméfaction et une température de 37 degrés 7, de très courte durée. La nuit fut un peu agitée et le lendemain tout s'était dissipé.

Paladino Blandini dit : « Le vaccin de Besredka qui a le mérite de déterminer une immunité spécifique dans le court espace de 24 heures, s'est montré le meilleur moyen d'immunisation active, par ce fait qu'il ne provoque aucune réaction, ni locale, ni générale, qu'il ne met en jeu aucune action prédisposante et adjuvante. et qu'il confère une immunité de durée plus longue qu'aucune autre méthode. »

Ce vaccin présente de réels avantages et il y avait lieu d'en généraliser l'application. Une occasion se présenta à la fin d'octobre 1906 : « Le docteur Prouff, dit M. Netter, m'avait souvent entretenu de la contagiosité extrême de la fièvre typhoïde dans les villages de Bretagne. Cette contagiosité sur laquelle insistait particulièrement Morvan de Lannilis avait incité nos confrères bretons à se demander si dans cette province, la fièvre typhoïde ne différait pas un peu de celle du reste de la France et ne se rapprochait pas du typhus exanthématique. »

Les docteurs Prouff et Querneau, de Morlaix, Lous-
sot de Landivisiau, et Lucas de Saint-Renan, firent
une quarantaine de vaccinations. Les inoculations fu-
rent pratiquées dans des familles où existaient des cas
de fièvre typhoïde, confirmés par la séro-réaction.

Au début, les résultats furent encourageants. « C'est (1)
ainsi que dans la famille P..., de Lampaul, composée
du père, de la mère, de deux fils, une belle-fille et trois
petits-enfants ; les deux fils et un petit-fils étaient alités
atteints de typhoïde depuis environ 15 jours. Le 5 no-
vembre, le Docteur Lousot vaccine la belle-fille, cons-
tamment en rapport avec les malades, le père et un des
petits-enfants. Huit jours après, le plus jeune des
enfants non injecté tombe malade et le 19, c'est le tour
de la grand' mère, laissée également sans injection, sur
sa demande d'ailleurs. Malheureusement, le 24 novem-
bre, le Docteur Lousot constatait une température de
39 degrés 3 chez la belle-fille et cette dernière présen-
tait une typhoïde non douteuse. Dans deux autres fa-
milles encore deux sujets immunisés par les Docteurs
Querneau et Lousot contractaient la typhoïde 18 et 21
jours après l'immunisation. Ces trois cas se terminè-
rent par la guérison, mais ne montrèrent pas une atté-
nuation appréciable. »

Les accidents consécutifs à l'injection ont été assez
marqués pour que le docteur Prouff ait pu écrire :
« Mes trois inoculés ont eu au bout de 4 à 5 heures
une douleur locale assez forte, de la courbature, de la

(1) Netter. Bulletin de l'Académie de Médecine, janvier 1910.

céphalalgie, une fièvre assez accusée, des vomissements. La première nuit a été pénible, la journée guère moins, et la deuxième nuit encore pas mal agitée. L'orage ne s'est calmé qu'au bout de 36 à 48 heures. En sorte que, désormais, je vaccinerai la maison en deux lots, de façon à laisser toujours une moitié du personnel valide. Je n'ai pas assisté aux accidents, car mes inoculés étaient à 7 ou 8 kilomètres ; mais chez nous, on n'est pas plaignant ; et on peut tenir pour certain que les suites de l'inoculation sont pénibles ».

Le même médecin raconte encore : « L'injection a été faite à 9 heures 16 du matin. A 10 heures 15, une vaccinée était déjà couchée, la deuxième à midi, la troisième à 1 heure 15. Deux ont eu des vomissements répétés ; toutes les trois, des frissons, de la courbature, avec impossibilité de remuer dans le lit, une sensibilité exquise de la région piquée. A 3 heures, la température est de 37 degrés 5 ; 38 degrés 3 ; 38 degrés 7 ».

Devant l'intensité de ces phénomènes, les médecins bretons n'ont pas été disposés à faire plusieurs injections chez le même sujet et c'est là une condition qui paraît être importante.

Besredka estime actuellement que la dose à injecter doit être de $1/20$ de culture sur gelose, alors qu'elle était de $1/2$ tube en Bretagne et que 2 ou 3 injections sont nécessaires.

Donc, semblable aux vaccins que nous venons d'étudier, celui de Besredka détermine des phénomènes locaux et généraux regrettables, cependant que l'immunité qu'il confère pour être hâtée n'est pas immédiate,

VACCIN DU PROFESSEUR VINCENT

Cet expérimentateur a essayé de stériliser l'antigène, sans lui enlever son pouvoir de stimuler la production des anticorps. Dans ce but, il s'est adressé à l'autolyse.

Il a fait d'abord une étude expérimentale sur l'animal, des effets déterminés par les divers vaccins proposés. « Une difficulté non négligeable, dit-il, se présentait au début de cette recherche. Les animaux de laboratoire ne possèdent, en effet, à l'état naturel qu'une réceptivité intestinale et générale très faible à l'égard de l'infection éberthienne. Les injections de vaccin antityphique, quelle qu'en soit la nature, ne font que renforcer cette immunité déjà existante. En conséquence, lorsqu'on veut vérifier par l'inoculation d'un bacille même virulent, si la protection obtenue était solide, on constate que toutes ou à peu près toutes les méthodes de vaccination sont égales devant ce mode de contrôle : tous les animaux survivent. Le critérium expérimental est donc insuffisant ».

Les symptômes observés chez l'animal vacciné par les procédés antérieurs ne donnaient aucune conclusion,

aucune mesure exacte. Il était par suite nécessaire de trouver une méthode plus fidèle. Celle du professeur Vincent consiste à soumettre les animaux vaccinés à un mode d'infection à laquelle ils résistent, mais qui entraîne par sépticémie la mort des témoins non vaccinés. Le bacille d'Eberth se retrouve dans le sang et les viscères, en grande quantité. L'animal d'expériences est le cobaye.

Un cobaye neuf de 300 grammes reçoit dans le péritoine une injection de 1 centimètre cube d'une culture typhique de 24 heures. En même temps, on lui injecte une solution hypertonique de chlorure de sodium à 10 o/o.

L'animal meurt rapidement. A l'autopsie, les bacilles sont en grand nombre dans le péritoine et dans le sang.

Au lieu d'une solution de chlorure de sodium, on peut injecter 1/10 à 1/8 de centimètre cube d'huile d'aniline.

Un cobaye déjà vacciné résiste-t-il à cette injection nouvelle? Le vaccin était actif, et la vaccination a été efficace. Si le cobaye succombe, c'est que l'inoculation antérieure n'a pas créée l'immunité et que le vaccin est insuffisant.

Le professeur Vincent a essayé par son procédé la valeur de vaccins nombreux, des cultures jeunes ou vieilles tuées à 53 degrés, 55 degrés, des bacilles tués et sensibilisés par un sérum antityphique, des autolysats dans l'eau physiologique soit seule, soit alcalinisée par 1 o/o d'ammoniaque, puis neutralisée par CO_2 ,

enfin des bacilles vivants ou tués, absorbés à haute dose par la voie digestive.

Les pouvoirs bactériolytiques, agglutinants, précipitants, sont augmentés d'une façon variable par chacun de ces vaccins.

a) L'injection à 1 cobaye de 1/4, 1/2, 1 centimètre cube d'une culture de 24 heures de bacille vivant sur bouillon, lui donne une immunité complète qui dure de 3 à 6 mois.

Les taux d'agglutination et de précipitation atteignent 1/1000 et quelquefois 1/2000. La phase négative a été observée, elle a duré entre 2 et 4 jours.

b) Les mêmes résultats se produisent avec une culture vivante de dix jours. L'injection est suivie de phénomènes pathologiques plus accusés.

c) Par le vaccin de Leishman (culture tuée à 53-55 degrés), l'immunité a été obtenue chez le cobaye après trois injections. Mêmes résultats que précédemment, peut-être un peu plus faibles, au point de vue du pouvoir bactériolytique.

d) Avec le procédé Besredka (vaccin sensibilisé), il a fallu trois inoculations. La protection est assurée, mais elle est beaucoup moins durable.

e) Le vaccin de Neisser et Shiga, Wassermann (antolysat de bacilles morts) donne une protection plus faible et moins prononcée que dans les cas précédents.

f) L'antolysat de bacilles, dit le Professeur Vincent (culture sur gélose de vingt-quatre ou quarante-huit heures, macérée dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique, à 37 degrés, pendant deux à quatre jours),

employé après centrifugation et stérilisation par l'éther ou le chloroforme a donné de bons résultats.

L'immunité a persisté pendant trois à six mois. Trois injections ont été nécessaires. Les phénomènes morbides (fièvre, douleur, réaction locale) provoqués chez les animaux ont été insignifiants.

g) Un vaccin qui a été essayé sans grands résultats chez le cobaye, est le suivant : une culture de vingt-quatre heures sur bouillon, à laquelle on ajoute 1 o/o d'ammoniaque, est antolysée pendant quarante-huit heures à 37 degrés en vase clos. On neutralise par de l'acide carbonique et on centrifuge.

h) Il n'a pas été créé d'immunisation chez l'animal par l'absorption de cultures vivantes par le tube digestif.

Les vaccins qui se sont montrés les plus actifs dans ces expériences sur les animaux sont énumérés aux paragraphes a, c, f.

Castellani a fait des tentatives d'immunisation avec des cultures vivantes atténuées à 50 degrés. Mais ce procédé entraîne des réactions douloureuses appréciables, et la phase négative n'est pas supprimée.

Les vaccins de Wright, Pfeiffer et Kolle sont très efficaces, mais provoquent des phénomènes douloureux et une période de prédisposition.

« C'est pourquoi, dit le Professeur Vincent, il me paraît préférable de recourir à l'antigène (que nous avons nommé f), qui n'a pas été jusqu'ici utilisé et qui, d'après mes expériences, assure un haut pouvoir protecteur : c'est l'antolysat centrifugé de bacilles vivants. Renfermant les extraits des bacilles vivants,

c'est-à-dire pourvus de leurs qualités biologiques normales, non atténuées par la chaleur, ce vaccin se rapproche donc par ses propriétés du vaccin a (bacilles vivants) qui est le plus actif, mais qui ne peut être recommandé chez l'homme. Dans mes expériences, l'antolysat a déterminé une forte production d'anticorps bactériolytiques et assuré une immunité durable. Ne renfermant que très peu de corps microbiens, isotonique avec le sérum humain, ne contenant aucun antiseptique, il ne provoque pas les douleurs pénibles qui constituent l'un des inconvénients les plus grands des vaccins bacillaires.

En outre, l'action moins brutale des produits d'antolyse ne sature pas, comme le font les corps microbiens, les anticorps préexistants et par conséquent ne facilite pas au même degré la production de la phase négative si dangereuse en temps d'épidémie ; cette phase étant, toute chose égale d'ailleurs, d'autant plus accusée que la quantité d'antigène inoculée a été plus grande. »

Le vaccin de M. Vincent est constitué par l'antolysat de bacilles vivants, ayant poussés sur gélose vingt-quatre ou quarante-huit heures, et qui a été placé ensuite dans la solution physiologique. C'est une émulsion bacillaire centrifugée sur laquelle nage un liquide clair que l'on stérilise en l'agitant avec l'éther. Après vingt-quatre heures de contact, on porte à 37 degrés quelques minutes pour permettre l'évaporation du liquide volatil. L'éther a l'avantage de ne pas altérer l'antigène. Ce vaccin est polyvalent, il est fait avec les

antolysats de huit races de bacilles extraits récemment du sang ou de la rate de typhiques.

On y ajoute les antolysats de bacilles paratyphiques A et B.

Le produit ainsi obtenu est un liquide clair isotonique avec les humeurs. C'est lui qu'on inocule.

On pratique chez l'homme quatre injections à huit ou dix jours d'intervalle. Les deux premières sont faites avec des antolysats de vingt-quatre heures, les deux dernières avec des antolysats de quarante-huit heures.

Les doses utiles pour un adulte sont de un quart de centimètre cube pour la première injection, trois quarts de centimètre cube pour la deuxième, un centimètre cube pour la troisième, deux centimètres cubes et même deux et demi pour la quatrième.

Ce vaccin a été essayé sur treize sujets adultes. Onze ont reçu quatre injections à huit ou dix jours d'intervalle, un a reçu trois injections, le dernier n'en a reçu que deux.

On introduit l'aiguille sous la peau du flanc et après l'opération on masse pour faciliter l'absorption du liquide.

Symptômes. — Les symptômes observés ont été les suivants : « Chez six sujets, la douleur locale qui a suivi l'injection a été insignifiante. Chez six, elle a été légère. Chez un sujet nerveux, elle a été plus forte, mais très supportable et a duré trois heures. Elle n'a d'ailleurs été observée que lors de la première injection.

La fièvre a été nulle. La température a atteint 37 degrés 4, seulement chez l'un d'eux.

Aucun de ces vaccinés n'a interrompu ses occupations fatigantes. Deux ou trois ont eu, au siège de l'inoculation, un érythème léger ayant duré douze à vingt-quatre heures. Deux ont constaté un petit ganglion axillaire du volume d'un pois, après la première injection. Bien que plus riches en principes actifs, les deux dernières doses injectées sont parfaitement tolérées.

Comme le dit l'auteur, son vaccin « a une supériorité pratique incontestable » sur tous ceux que nous avons déjà étudiés, puisqu'il ne cause aucun des symptômes quelquefois si douloureux et souvent « insupportables. »

Modifications spécifiques du sang. — Le vaccin de Vincent a amené l'apparition dans le sérum, d'anticorps spécifiques. Le pouvoir agglutinant a été variable. Chez deux sujets, il a oscillé entre 1/500 et 1/2000 ; chez les autres, il a été de 1/60, 1/80, 1/200. L'expérimentateur a remarqué que « les antolysats frais ont donné, en général, un pouvoir agglutinant plus énergique qu'après trois mois de conservation. »

Mais le taux d'agglutination ne nous renseigne pas sur la mesure du pouvoir protecteur acquise par le sérum.

Widal et Sicard ont démontré que les agglutinines en proportion assez élevée pendant la période d'infection de la fièvre typhoïde disparaissent avec la guérison.

Et Castellani rapporte l'observation du docteur Browning qui après 8 inoculations de bacilles vivants n'avait un pouvoir agglutinant que de 1/20.

Il en est de même du pouvoir opsonisant qui est très variable chez le même individu et qui n'a qu'une faible valeur pour nous renseigner sur le degré plus ou moins grand de l'immunité acquise par l'inoculé.

Par contre les bactériolysines et le pouvoir bactéricide ont une très réelle importance. Si l'on met le sérum des vaccinés en contact avec des bacilles d'Eberth, on peut suivre microscopiquement la bactériolyse. « Les microbes (1) sont plus petits, échancrés, déformés, assez souvent piriformes; le plus grand nombre d'entre eux ne se laissent que très mal colorer. Beaucoup sont méconnaissables. On constate fréquemment qu'une moitié du bâtonnet a pris la coloration, tandis que l'autre partie laisse voir difficilement des contours très pâles ou imperceptibles. Certains bacilles montrent dans leur continuité quelques granulations irrégulières qui rappellent l'aspect du bacille de Koch. »

Le sérum de l'homme normal a un pouvoir bactéricide qui varie entre un pour deux et un pour dix. Le vaccin Vincent élève ce pouvoir à un pour mille, un pour deux mille.

Après la troisième inoculation il était déjà chez un vacciné de un pour deux mille. « Chez (2) quelques-uns de mes vaccinés, le sérum dilué même au taux de 1/3000

(1) Prof. Vincent. Bulletin de l'Académie de Médecine, 21 juin 1910.

(2) Prof. Vincent. Bulletin de l'Académie de Médecine, 21 juin 1910.

et 1/5000 a diminué sensiblement le nombre de bacilles contenus dans l'émulsion bacillaire avec laquelle il a été mis en contact pendant 3 heures. »

Avec cette méthode il faut pratiquer 4 inoculations, car la formation des anticorps est d'autant plus efficace que la stimulation de l'organisme est plus répétée. La douleur provoquée par l'injection étant négligeable, on peut répéter la vaccination chaque année pour maintenir l'immunité d'individus exposés d'une façon constante à l'infection typhique.

Fausse est l'opinion de Hetsch et Kutscher qui estiment qu'il y a parallélisme entre la violence de la réaction fébrile et la formation des anticorps. Nous savons qu'avec une température normale, les pouvoirs bactéricides et bactériolytiques peuvent être plus intenses qu'avec une réaction fébrile élevée, et ce phénomène est évident dans le vaccin que nous étudions.

Avec l'injection de vaccin bacillaire il y a une période de réceptivité, de prédisposition à l'infection ébertique qui dure de une à deux semaines. « Cette réceptivité anormale s'explique, parce que l'antigène, injecté à doses trop fortes, détermine une soustraction brusque ou une saturation des anticorps défensifs existant dans l'organisme et laisse celui-ci en état de moindre résistance. Or expérimentalement, l'injection de macération bacillaire sous la peau des animaux n'a pas abaissé le titre bactéricide de leur sérum. La vaccination progressive par antolysats microbiens réduit en conséquence à de faibles limites, si même elle ne s'écarte pas, la possibilité de la phase négative. Laisée en possession de ses

réserves défensives normales, l'organisme est mieux en état de soutenir l'agression microbienne (1). »

(1) Prof. Vincent. Bulletin de l'Académie de Médecine, 21 juin 1910.

COMPARAISON ENTRE LES MÉTHODES

Les différentes méthodes que nous avons décrites sont difficilement comparables : les unes ont été essayées chez l'homme et ont donné des résultats satisfaisants, les autres ont été suivies de phénomènes qui paraissent très favorables, mais n'ont jamais été appliquées à l'homme ou l'ont été dans de faibles proportions. L'injection à l'homme est cependant obligatoire pour apprécier la valeur d'un vaccin dirigé contre une maladie humaine.

1° Phénomènes locaux. Ils sont très faibles avec la poudre de Wassermann qui ne provoque ni douleur, ni œdème, ni rougeur, Ils sont nuls avec la méthode de Friedberger et Moreschi qui font des injections intra-veineuses. Ils sont négligeables dans la méthode de Vincent.

C'est dans les inoculations de corps bacillaires de Wright et de Pfeiffer-Kolle qu'ils acquièrent la plus grande intensité.

Quant au vaccin sensibilisé de Besredka, il est difficile de formuler une opinion précise, car il n'avait chez son auteur éveillé aucun symptôme notable, et déter-

minait en Bretagne des réactions très pénibles. Cette différence vient-elle de la quantité trop forte de l'injection ?

2° Phénomènes généraux. C'est encore le vaccin de Pfeiffer-Kolle qui provoque les réactions les plus violentes. Elles sont plus intenses et la température est plus élevée qu'avec l'antigène de Wright qui lui est comparable ; en revanche, elles sont de moindre durée avec le premier qu'avec le second.

Les phénomènes généraux sont peu marqués avec le procédé de Wassermann et les faibles doses de Basenge et Rimpau.

Ils sont enfin bien moins accusés avec l'antigène de Vincent qui occupe le premier rang dans cette comparaison.

3° Au point de vue de la valeur immunisante, la Commission allemande a comparé les méthodes de Pfeiffer-Kolle, Wright, Wassermann, Neisser, Shiga. Voici les résultats obtenus avec la méthode de Pfeiffer-Kolle.

4	fois	un	titre	de	1000
4	—	—	—	—	500
8	—	—	—	—	200
2	—	—	—	—	50
1	—	—	—	—	20

Avec le procédé de Wassermann :

3	fois	un	titre	de	100
3	—	—	—	—	50

Avec le vaccin de Neisser-Shiga :

1	fois	un	titre	de	100
1	—	—	—	—	50
1	—	—	—	—	20

Avec celui de Wright :

2	fois	un	titre	de	100
2	—	—	—	—	50
1	—	—	—	—	20

Avec la méthode de Bassenge et Rimpau :

2	fois	un	titre	de	50
4	—	—	—	—	20

D'après ces expériences, c'est l'antigène de Pfeiffer-Kolle qui a in vitro le pouvoir bactéricide le plus élevé, aussi est-ce lui qui a été préconisé dans l'armée allemande dans la campagne contre les Herreros. Les statistiques démontrent que les résultats ont été favorables. Néanmoins, Bassenge et Rimpau se sont élevés contre les conclusions de la Commission allemande qui avait conclu à la supériorité du vaccin de Pfeiffer-Kolle. D'après ces auteurs, l'étude du pouvoir bactéricide n'aurait pas été poursuivie assez longtemps, car ce pouvoir s'élève avec le temps lorsqu'on inocule des doses faibles.

De plus, les hommes immunisés avec l'antigène de Wright n'ont subi qu'une injection alors que les expériences de Leishman, Harrison, Smallman et Tulloch enseignent que deux inoculations sont nécessaires à la

formation des anticorps. Et ces individus vaccinés une seule fois ont été opposés aux inoculés par la méthode de Pfeiffer-Kolle dont la plupart avaient subi deux injections,

De nouveaux essais sont nécessaires pour apprécier le vaccin sensibilisé de Besredka. Mais si cette méthode se généralise il faudra suivre les conseils de son auteur qui recommande de faire trois inoculations avec des doses beaucoup plus faibles.

Le vaccin de Vincent qui, comme nous l'avons vu, donne des symptômes locaux et généraux minima, affirme encore ici sa supériorité, car le pouvoir bactéricide est considérablement élevé par l'injection de cet antigène. Il en est de même du pouvoir bactériolytique. En outre, et ce fait a une très haute importance, la vaccination par antolysats bacillaires « réduit à de faibles limites, si elle ne l'écarte, la possibilité de la phase négative. »

4° Il est un point important également dans le choix d'un vaccin : c'est la facilité de sa préparation. La méthode de Pfeiffer-Kolle possède cette supériorité que le vaccin peut être facilement préparé et en grande quantité. Il peut être aisément dosé et conservé. Il en est de même pour l'antigène de Wright. Par contre, les vaccins de Wassermann, et surtout celui de Brieger et Mayer, sont, comme le fait remarquer Bischoff, d'une préparation difficile. En outre, le produit de Brieger et Mayer se conserve difficilement et le temps atténue vite son pouvoir.

La durée de l'immunité est à peu près la même pour tous les vaccins qui ont été expérimentés, mais elle

varie dans chacun d'eux suivant les observations. On s'entend cependant pour reconnaître que le vaccin de Wright paraît donner une immunité plus durable. Mais ce vaccin a un inconvénient sérieux, il contient de la peptone. Or, ce corps est toxique et accroît encore les douleurs de l'injection.

L'addition d'un antiseptique lysol ou acide phénique ne peut qu'accroître les phénomènes pathologiques. Elle est inutile, puisqu'on ne doit délivrer le vaccin qu'après s'être assuré de sa stérilité. Nous voyons encore là un avantage en faveur du vaccin du professeur Vincent. Sa stérilité est obtenue par l'éther qui est ensuite évaporé et ce liquide n'altère aucunement la valeur de l'antigène.

De ces diverses constatations et de la comparaison des effets consécutifs aux divers vaccins, il résulte clairement que les vaccins de corps bacillaires sont inférieurs aux extraits bacillaires. Les premiers, cependant, ont été seuls utilisés d'une façon suivie dans la pratique. Il faut reconnaître devant les statistiques anglaises et allemandes que si les inconvénients sont nombreux, les résultats sont très encourageants. Aux méthodes de Pfeiffer, Kolle et de Wright qui s'offrent à nous avec plus de 100.000 inoculations, nous ne pouvons opposer des procédés qui ne sont pas entrés dans la pratique.

Cependant, l'injection aux animaux d'après la technique de Vincent déjà signalée et la recherche des propriétés spécifiques du sang, nous permettent de dire que l'on aura intérêt à se servir des extraits bacillaires.

Toutefois, si l'on veut utiliser une des deux méthodes

allemande ou anglaise, il paraît préférable d'utiliser le procédé de Pfeiffer-Kolle. Mais, on aura recours aux doses plus faibles de Bassenge et Rimpau qui, tout en assurant une immunité aussi parfaite et aussi durable, entraînent des réactions locales et générales presque négligeables.

Mais les méthodes de choix sont celles qui sont basées sur l'injection d'extraits bacillaires et parmi ces méthodes nous donnons la préférence au vaccin du professeur Vincent. Bien que cet antigène ait été jusqu'à présent peu expérimenté et bien qu'on ne puisse encore présenter en sa faveur qu'une petite statistique, il nous paraît devoir être placé au premier rang. En effet : 1° Il ne détermine pas de réactions douloureuses et fait ainsi tomber l'obstacle le plus sérieux à la généralisation des inoculations antityphiques ; 2° Il n'entraîne pas d'élévation de la température et jouit d'une innocuité parfaite ; 3° Il ne contient pas d'antiseptiques ; 4° Enfin, les pouvoirs bactériolytique et bactéricide, les seuls vraiment importants, sont très fortement développés dans le sang des vaccinés.

INDICATION DES VACCINATIONS ANTITYPHIQUES LEUR EMPLOI DANS L'ARMÉE

La vaccination antityphique sera recommandée aux sujets obligés de séjourner dans les régions où la typhoïde sévit souvent à l'état épidémique. Elle devient indispensable à ceux qui sont dans l'impossibilité de prendre des précautions susceptibles de diminuer les risques de contamination.

M. Netter estime : « Qu'il n'y a pas lieu de recommander l'inoculation préventive de tous les membres d'une famille, là où l'on pourra réaliser l'isolement du malade et la désinfection. Mais, à la campagne, où l'isolement est impossible, l'inoculation antityphique trouvera souvent son application. Les personnels des ambulances, des laboratoires de bactériologie et le personnel hospitalier paraissent justiciables aussi de l'inoculation ».

La vaccination a toujours été et doit toujours rester facultative. Il est utile néanmoins d'en faire connaître les bienfaits, et nous recommandons le *modus faciendi*

des Anglais, qui font précéder les séances de vaccination de conférences données par des médecins. Ceux-ci montrent les avantages que les intéressés retireraient de cette pratique.

Les sujets qui pénètrent dans des pays contaminés seront vaccinés avant d'atteindre la zone dangereuse pour éviter les aléas périlleux de la phase négative.

La vaccination antityphique doit-elle être recommandée actuellement dans l'armée française ?

Les circonstances diffèrent selon que les troupes habitent la métropole ou les colonies, qu'elles sont en état de guerre ou en état de paix.

Le professeur Vincent écrivait, en 1908, dans les archives de médecine et de pharmacie militaire : « Il ne semble pas qu'il y ait une indication formelle à mettre en pratique dans l'armée française à l'intérieur, l'une des méthodes actuellement proposées pour la prévention de la fièvre typhoïde. Ces procédés n'assurent qu'une immunisation relative, et il ne faut pas se dissimuler les caractères souvent douloureux des réactions qu'entraînent les inoculations. »

Il montre que la vaccination fut interdite en 1902 en Angleterre, par suite des plaintes des journaux, et attire l'attention sur les dangers de la phase négative qui, pendant une durée de deux à trois semaines, expose à des atteintes parfois très graves. Il en conclut que la vaccination antityphique ne saurait être recommandée dans l'armée, en temps de paix.

En cas de guerre européenne, il était admis, en 1898, que les inoculations devraient être réservées « aux formations qui ne prendraient part à la guerre

qu'après quelques semaines, ou qui tiendraient garnison dans les villes fortes de la région ». C'est l'opinion émise par Schjerning qui, allant encore plus loin, estime qu'il faut les appliquer seulement au personnel médical et sanitaire.

Le vaccin de M. Vincent se montre ici très intéressant. En effet, les douleurs sont notablement diminuées, les phénomènes locaux et généraux atténués et les dangers de la phase négative très réduits.

Ce procédé ne peut pas cependant être recommandé encore dans les troupes métropolitaines, soit en temps de paix soit en temps de guerre. La généralisation de ce vaccin est encore nécessaire pour en démontrer la parfaite innocuité. Aussi devons nous souhaiter que de nombreuses inoculations soient pratiquées avec cet antigène qui, ayant fait ses preuves, assurera à l'armée un bénéfice sanitaire important.

Dans les colonies, la pratique de la vaccination devrait être généralisée.

En Algérie et Tunisie, on observe trois fois plus de fièvres typhoïdes et trois fois plus de décès qu'en France, nos autres colonies n'en sont pas exemptes. Il serait donc mauvais de priver nos soldats envoyés dans ces régions, d'une injection inoffensive qui leur assurerait « une réelle protection contre l'infection éberthienne et surtout contre la mortalité qu'elle provoque ».

Nous ne saurions mieux terminer ce chapitre qu'en reproduisant le vœu formulé par M. Vincent, en 1908, dans les archives de médecine et de pharmacie militaires : « Il y aurait de réels avantages à ce que l'essai

de la vaccination antityphoïde fut autorisé, soit chez les troupes destinées à faire leur service en Algérie-Tunisie, soit chez les hommes envoyés au Maroc, soit dans toute autre condition militaire analogue. »

La vaccination serait autorisée et non ordonnée, elle serait facultative et non obligatoire. — Un médecin dans chaque groupe serait chargé d'initier les officiers et les hommes aux bienfaits de l'inoculation.

LE VACCIN ANTITYPHIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE ET DES PORTEURS CHRONIQUES

On n'a pas seulement employé le vaccin antityphique pour créer l'immunité, on l'a essayé aussi, durant les dernières années, dans le traitement de la fièvre typhoïde.

Leishman a inoculé 36 malades chez lesquels l'hémoculture était positive. Il injecta d'abord cent millions de germes et n'obtint trop souvent qu'un résultat nul ou peu marqué. Il renouvela l'injection après le neuvième ou le dixième jour.

Dans la suite, il fut amené à augmenter les doses et à multiplier les injections.

Les phénomènes observés étaient simples.

L'opération étant faite le matin la température s'élevait le soir (stade de réaction), pour baisser le lendemain et de plus en plus les jours suivants. Une nouvelle ascension se produisait après trois jours, et l'on injectait une deuxième dose. L'état général continuait à s'améliorer et les urines augmentaient. Bien rares étaient les complications ou les rechûtes.

Trois malades succombèrent soit une mortalité de 3,8 o/o.

Dans deux périostites du tibia, l'injection poussée au point malade fit rapidement disparaître et la douleur et la lésion.

Semple a fait neuf injections. Sur six sujets, il observa une amélioration manifeste ; sur les trois autres, les symptômes chroniques seuls furent amendés.

Les substances bactériotropiques du sang sont notablement augmentées, fait mis en lumière par l'élévation de l'index opsonique.

Avec des doses convenables, la méthode est exempte de tout danger ; elle est d'une application facile ; elle ne produit pas de troubles apparents, et n'entre jamais en antagonisme avec le traitement médical.

Signalons l'histoire rapportée par Irwin et Houston dans le *the lancet* de 1909 :

Une malade, qui sept ans après une typhoïde grave avait encore des bacilles typhiques dans l'urine, se soumit à la vaccinothérapie. Dès la quatrième injection, les bacilles disparurent de l'urine et l'état général se releva. Notons ce fait intéressant, que pendant les trois premiers jours du traitement le nombre des bacilles augmenta.

Les auteurs en concluent qu'on doit appliquer ce traitement aux porteurs de bacilles lorsqu'on redoute que leur guérison ne soit pas complète et définitive, mais seulement apparente et intermittente.

On peut espérer, par ce moyen, amener la diminution des porteurs chroniques qui figurent parmi les facteurs les plus importants de l'infection typhique.

CONCLUSIONS

1° La vaccination antityphique est capable, à l'heure actuelle, d'assurer une prévention suffisante pour que son emploi en médecine humaine soit justifié.

2° Les injections de vaccin diminuent tout à la fois le nombre et la gravité des atteintes ultérieures de fièvre typhoïde.

3° L'immunité est obtenue soit à l'aide d'antigènes préparés avec des corps bacillaires (Wright, Pfeiffer-Kolle, soit à l'aide de vaccins faits d'extraits bacillaires (Neisser, Shiga, Bassenge et Mayer, Wassermann, Vincent).

4° Les procédés de Wright, Pfeiffer-Kolle ont été seuls appliqués en grand (armées anglaise et allemande), mais l'injection de ces vaccins est suivie de réactions locales et générales toujours désagréables qui expliquent la faible généralisation de ces méthodes. En outre, avec ces vaccins la phase négative, c'est-à-dire la diminution momentanée des propriétés préventives des humeurs, oblige à certaines précautions. Il faut soustraire les inoculés pendant trois semaines aux influences typhogènes.

5° Le vaccin de Vincent ne détermine que des réac-

tions insignifiantes et on peut espérer, bien que son application n'ait pas été généralisée, qu'il assurera à la vaccination antityphique l'innocuité qui lui faisait défaut. En outre, la possibilité de la phase négative paraît très réduite si elle n'est pas écartée.

6° La vaccination antityphique doit être recommandée en temps d'épidémie à la campagne où l'isolement et la désinfection sont souvent difficiles. Les personnels des ambulances, des laboratoires de bactériologie, et le personnel hospitalier en sont également justiciables.

7° Les troupes envoyées en Algérie, Tunisie, Maroc, retireraient de réels avantages de la pratique de la vaccination. Le vaccin de M. Vincent laisse espérer aussi la possibilité de son application aux troupes métropolitaines, soit en temps de paix, soit en temps de guerre.

8° Les injections se feront sous la peau du flanc, elles seront au nombre de quatre.

9° Actuellement, la vaccination doit rester facultative et il serait utile que des médecins soient chargés d'instruire les futurs vaccinés sur les bienfaits qu'ils peuvent retirer des inoculations antityphiques.

Vu :

Le Président de la Thèse,

J. COURMONT

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 25 novembre 1910

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN

BIBLIOGRAPHIE

- BASSENGE et MEYER. — *Centralbl. für Bakt.* Tome XXXVI, page 332.
BASSENGE et MEYER. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1905, page 686.
BASSENGE et RIMPAU. — Immunisation active contre la fièvre typhoïde.
Festschr. zum 60. Geburtstag R. Kochs, 1904. Page 315.
BERGELL et MEYER. — *Med. Klinik.*, 1906. N° 16.
BESREDKA. — *Annales Inst. Pasteur*, 1904. Tome XVI, page 918.
BESSERER et JAFFÉ. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1905. N° 51.
BEUMER et PEIPER. — *Zeitschr. für Hyg.*, 1886. Tome I, page 489.
— — — *Zeitschr. für Klin. Med.* Tome XXVIII, page 328.
BISCHOFF. — *Zeitschr. für Hygiène*, 1906. Tome LIV.
BITTER. — *Zeitschr. für Hygiène*, 1892. Bd. XII.
BRIEGER. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1902. Page 477.
— — — *Compte rendu du congrès colonial allemand*, 1905. Page 182.
BRIEGER, KITASATO, WASSERMANN. — *Zeitsch. für Hygiène*, 1892.
Tome XII.
BRIEGER et ERlich. — *Zeitsch. für Hygiène*, 1893. Tome XIII.
BRIEGER et MAYER. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1903. Page 309.
BRUSCHETTINI. — *Rifor. medic.*, 1892. Vol. VIII.
BUCHNER. — *Münchener med. Wochenschrift*, 1893. Page 814.
BULLOCH. — *Transact. of Path. Soc. London*, 1901.
CHANTEMESSE et WIDAL. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888. Tome II,
page 54.
CHANTEMESSE et WIDAL. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892. Page 755.
CONRADI. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1906. Page 26.
COSTELLINI. — *Rivista critica di Clinica med.*, 1905. N° 40-42.
CASTELLANI ALDO. — *Lancet*, 21 août 1909. Page 526.
CROMBIE. — *Lancet* 1902, 3 mai.
— — — *Lancet* 1902, 16 août.
CURSCHMANN. — *Nothnagels spezielle Path. und Therapie*, Bd. III.
DUNGERN. — *Les anticorps*, Iena, 1903.

- EICHHOLZ. — *Munch. med. Wochenschrift* 1907. Page 177.
EICHHORST. — *Deutsche Arch. für Klin. med.*, Bd. XXXIX. Page 271.
— *Therapeut. Monatshefte* 1900.
ELLIOT et WASHBURN. — *Sitzung der med. Soc.* 1901, 28 octobre.
FOORD CAIGER. — *Lancet* 1904, 26 novembre.
FOULERTON. — *Lancet* 1900. Page 1578.
— *Middessex Hosp. Journ.* 1899.
FRANKEL. — *Deutsche med. Wochenschr.* 1893. N° 41.
FRIEDBERGER. — *Mémoire en l'honneur du 60^e anniversaire de Salkowski*, Berlin 1902.
FRIEDBERGER et MORESCHI. — *Centralbl. für Bakt* 1905, Tome XXXIX.
— — — *Deutsche med. Wochenschrift* 1906. N° 49.
— — — Vaccination antityphique dans *Traité d'Immunité* de Kraus et Levaditi.
FRIEDBERGER et MORESCHI. — *Berliner Klin. Wochenschr.* 1905. Page 1409.
GAFFKY, KOLLE, HETSCH, KUTSCHER. — *Klinische Jahrb* 1905. Page 124.
GRATTAM et WEBBS. — *Journ. of the Roy. Army medic. corps* 1909.
HAHN. — *Münchener med. Wochenschr.* 1897. Page 1347.
HARRISON. — *Journ. of the Roy Army medic. corps.* Mai 1908.
IRWIN et HOUSTON. — *Lancet*, 1909.
JOB et GRYZEZ. — *Revue d'Hygiène*, 1906.
JÜRGENS. — *Berliner Klin. Wochenschr.* 1905. Page 141.
KOLLE. — *Discussion au congrès colonial allemand*, 1905.
KOLLE et LENTZ. — *Traité de Kolle et Wassermann.* Bd. IV, page 881.
KOLLE et MEINICKE. — *Klin Jahrb* 1906. Bd. XV, page 151.
KRAUS et PRIBRAM. — *Wien. Klin Wochenschr.*, 1905. Page 999 et *Centralbl. f. Bakt*, 1906-1907.
KUHN. — *Deutsche militär. Zeitschr.*, 1907.
LAGRIFFOUL. — *Thèse de Montpellier*, 1900.
LEISHMANN, HARRISON, SMALLMANN et TULOCH. — *Journ. of Hyg.* 1905. Page 380.
LEISHMANN. — *The military Surgeon*, juin 1908.
— *Journ. of the Roy. Army med. Corps*, 1907.
LÉVY et BLUMENTHAL. — *Med. Klinik.* 1906. Page 411.
LÉVY, BLUMENTHAL et MARXER. — *Centralblatt für Bakt.* 1906. Page 265.
LÖFFLER. — *Sur l'immunisation par la bouche.*
— *Deutsche med. Wochenschr.*, 1904. Page 1913.
LUXMOORE. — *Journ. of the Roy. Army med. Corps*, 1907.
LUDKE. — *Centralbl. für Bakt.* Bd. XXXVIII. Page 289.
MACFADYEN et ROWLAND. — *Centralbl. für Bakt* Abt. 1. Bd. XXX. Page 753.

- MACFADYEN et ROWLAND. — *Centralbl. für Bakt.*, 1903. Bd. XXXIV. Page 618.
- MARSDEN. — *Brit. med. Journ.* 1900. Volume I, Page 1017.
- MELVILLE. — *Brit. med. Journ.*, 1901, 20 avril. Page 952.
- MORGENROTH. — *Centralbl. für Bakt* 1901, Abt. I. Bd. XXVI. Page 349.
- NATHAN LARRIER. — *Presse médicale*, 1904. Page 779.
- NEISSER et SHIGA. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1903. Page 61.
- NEISSER et WECHSBERG. — *Münchener med. Wochenschr.*, 1901. Page 697.
- NETTER. — Inoculations préventives contre typhoïde. *Bulletin Institut Pasteur*. Tome IV, page 873.
- NETTER. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, 18 janvier 1910.
- OSBORNE. — *Lancet*, 21 avril 1900.
- PÉJU. — *Loire médic.*, juillet 1907.
- PFEIFFER. — *Zeitschr. für Hyg.* 1899. Bd. XI, page 393.
- PFEIFFER et WASSERMANN. — *Zeitschr. für Hyg.* 1893. Bd. XIV. Page 46.
- PFEIFFER. — *Zeitschr. für Hyg.* 1894. Bd. XVIII, page 1.
- PFEIFFER et FRIEDBERGER. — *Centralbl. für Bakt.*, 1904. Bd. XXXVII, page 131.
- PFEIFFER et KOLLE. — *Zeitschr. für Hyg.* 1896. Bd. XXI, page 203.
- — — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1896. Page 735.
- PFEIFFER et MARX. — *Deutsche med. Wochenschr.* 1898. Page 489.
- — — *Zeitschr. für Hygiène*, 1898. Bd. XXXVII, page 272.
- POMETTA. — *Wiener med. Wochenschr.*, 1901. N° 28, page 1351.
- — — *Korrespondenzbl. für Schweizer Ärzte*, 1901. Page 757.
- Publication sur l'ordre de l'office sanitaire du ministère de la guerre prussien, 1908.
- SACHS. — *Archiv. für Anat. und Physiol.* 1903.
- SACQUEPÉE. — Vaccination antityphique dans la *Bibliothèque de Thérapeutique* de Gilbert et Carnot.
- SACQUEPÉE. — *Journal médical Français*, 15 octobre 1910.
- SALOMONSEN et MADSEN. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. Page 315.
- SANARELLI. — *Annales de l'Institut Pasteur*. Tome VIII, page 193. 1894.
- SEMPLE et MATSON. — *Lancet*, 14 août 1909. Page 436.
- SCHIAN. — *La lutte contre la fièvre typhoïde dans la campagne contre les Herrerros*.
- SCHUTZE. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1902. Page 478.
- — — *Mémoire pour le 60^e anniversaire de Koch*. Page 657.
- SHIGA. — *Berliner Klin Wochenschr.*, 1904. Page 79.
- SLAVO. — *Rivista critica di clinica medica*, 1905. N° 40.
- SMALLMANN. — *Jour. Roy. Army med. Corps.*, février 1909. Page 136.
- SIROVININ. — *Zeitschr. für Hyg.* Bd. 1, page 465.

- SMITH. — *Med. Chronicle*, 1901.
- STENDEL. — *Compte rendu du Congrès colonial allemand*, 1905. Page 191.
- SEMPLE. — *The Lancet*, 1909.
- STRONG. — *Congrès international d'Hygiène*, 1907. Tome II, page 1084.
- TRIGLIA et MAZZUOLI. — *Clin. med. Ital.*, 1905. Page 114.
- VINCENT. H. — *Archives de Médecine. et Pharmacie militaires*, 1908.
- *Compte rendu des séances de l'Académie des sciences*,
7 février 1910.
- VINCENT H. — *Compte rendu des séances de l'Académie des sciences*,
21 février 1910.
- VINCENT H. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 21 juin 1910.
- WALTER. — *Journal of Pathol. and Bakt*, 1901. Volume VII, page 375.
- WASSERMANN. — *Mémoire pour le 60^e anniversaire de Koch*. Page 527.
- *Compte rendu du 13^e Congrès d'Hygiène*, Bruxelles. 1903.
- WASSERMANN. — *Berliner Klin Wochenschr.*, 1898. Page 209.
- WASSERMANN et CITRON. — *Zeitschr. für Hygiène*, 1905. Page 331.
- WILSON. — *Brit. med. Journ.*, 1900. Volume I. Page 1018.
- WRIGHT. — *Essai sur l'inoculation antityphique* Iena. 1906.
- *Lancet* 1896, 19 septembre. Page 807.
- *Lancet* 1901, 14 septembre. Page 715.
- *Lancet* 1902, 5 juillet. Page 11.
- *Lancet* 1900. Page 1556.
- *Lancet* 1901, 2 mars. Page 609.
- *Brit. med. Journ.*, 1901. Page 1226.
- *Lancet* 1902, 6 septembre. Page 651.
- *Brit. med. Journ.*, 10 octobre 1903. Page 906.
- WRIGHT et LEISHMAN. — *Brit. med. Journ.*, 20 janvier 1900. Page 122.
- WRIGHT et SEMPLE. — *Brit. med. Journ.*, 1897. Page 256.
- WARD. — *Officiell Bericht*, 1903.
-

~~~~~  
IMPRIMERIE DUCROS ET LOMBARD — VALENCE-LYON  
~~~~~


